

TESE DE DOUTORAMENTO

**LESIONES BI-RADS 4:
CORRELACIÓN ENTRE LA
RM Y LA PET DEDICADA A
LA MAMA**

Lucía Graña López

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN
MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2020



DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

Lesiones BI-RADS 4: correlación entre la RM y la PET dedicada a la mama

Dña Lucía Graña López

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
- 5) Declaro non ter ningún conflito de interés en relación con esta tese de doutoramento

En Santiago de Compostela, de de 2019

Asdo Lucía Graña



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Lesiones BI-RADS 4: correlación entre la RM y la PET dedicada a la mama

D. Álvaro Ruibal Morell, catedrático de Radioloxía e Medicina Física da Universidade de Santiago de Compostela e xefe de servizo de Medicina Nuclear do Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela e D. Pablo Aguiar Fernández, investigador Ramón y Cajal do Grupo de Imaxe Molecular e Física Médica, adscrito a dito departamento.

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dña. Lucía Graña López, baixo a nosa dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, de de 2019

Asdo Prof. Álvaro Ruibal

Asdo Pablo Aguiar

Daría todo lo que sé, por la mitad de lo que ignoro



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Álvaro Ruibal y a Pablo Aguiar, directores de este proyecto, por su increíble amabilidad, su inestimable ayuda, su tiempo y confianza.

A la Fundación Ramón Domínguez y a la gerencia de la EOXI Lugo-Cervo-Monforte, por confiar en nosotros y financiar el proyecto. A Andrés Blanco, por su ayuda con el análisis estadístico.

A la Dra Ángeles Villares, mi compañera, radióloga de la Unidad de Mama del Hospital Lucus Augusti por su ayuda incondicional para reclutar pacientes, analizar las imágenes y permitir que dedicara varias horas a la investigación dentro de mi horario laboral.

Al Dr. Michel Herranz, por su ayuda en la fusión y análisis de las imágenes y por facilitarme los casos de las pacientes tratadas en el Instituto Fudán de Shangai.

A los médicos del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por su paciencia conmigo y su colaboración en la realización y lectura de las PET, siempre con su mejor sonrisa y disposición.

A los técnicos y enfermeros tanto del Servicio de Radiología del Hospital Lucus Augusti como del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, que nos han ayudado haciendo trabajo a mayores en varias ocasiones.

A las pacientes que han colaborado en este trabajo. Su ayuda desinteresada nos ha permitido dar un paso más en el conocimiento de la patología mamaria.

Y dejo para el final a uno de los más importantes, al Dr. Manuel Vázquez Caruncho. Él es el que tuvo la idea inicial de este proyecto. A él debo todo lo que sé sobre patología mamaria; y, lo que es más importante, me ha enseñado a pensar por mí misma, a tener espíritu crítico y a luchar siempre por lo que creo. GRACIAS.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad de la RM y la PET específica de mama (dbPET) en el diagnóstico de lesiones BI-RADS 4 detectadas mediante ecografía o mamografía. Analizar el valor de la imagen metabólica para diferenciar los carcinoma ductal in situ (CDIS) indolentes de los potencialmente agresivos.

Material y métodos: Tras la aprobación del Comité de Ética de Galicia, se incluyen en este estudio observacional, descriptivo, transversal, de forma prospectiva, 50 mujeres consecutivas con 60 lesiones BI-RADS 4. A todas ellas se les realizó una resonancia magnética (RM) y una dbPET antes de la biopsia y las imágenes resultantes de ambas exploraciones fueron fusionadas para correlacionar adecuadamente los hallazgos. Asimismo, se revisaron de forma retrospectiva los casos de CDIS puro a los que se les realizó una dbPET en el Instituto Fudan de Cáncer (Shangai, China) entre enero de 2016 y mayo de 2018. Los hallazgos en imagen se compararon con el resultado anatomopatológico obtenido tras la biopsia. Se calcularon la especificidad y la sensibilidad de la dbPET con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, para diferenciar malignidad y benignidad en las lesiones BI-RADS 4, así como CDIS indolentes (grado 1 y grado 2 sin comedonecrosis) y potencialmente agresivos (grado 3 o 2 con comedonecrosis).

Resultados: Para el estudio de los hallazgos clasificados como BI-RADS 4, 18 de las lesiones incluidas fueron malignas (7 carcinomas in situ y 11 infiltrantes) y 42 resultaron benignas según el análisis anatomopatológico. La dbPET fue negativa en 41 pacientes, 9 de ellas con el diagnóstico final de neoplasia. Diez lesiones benignas y 9 carcinomas demostraron aumento de actividad metabólica en la PET. Dos de las neoplasias, localizadas a menos de 1 cm de la pared torácica, no fueron incluidas en el campo de visión de la dbPET. Se encontraron otros 6 falsos negativos que correspondieron a un carcinoma lobulillar infiltrante de 0,1 cm y a 5 carcinomas in situ de bajo riesgo. La sensibilidad y la especificidad de la dbPET fue del 50% y el 76% respectivamente.

En el estudio de los CDIS se incluyeron 139 casos, 50 de alto riesgo (grado 3) y 89 de bajo riesgo (grados 1 y 2). Solamente siete lesiones de bajo grado fueron positivas en la dbPET y cinco de alto riesgo no mostraron captación de glucosa. La sensibilidad y especificidad de la dbPET para diferenciar entre CDIS indolentes y potencialmente agresivos fue del 90% (IC 95%: 77%-96%) y 92% (IC 95%: 84%-97%), respectivamente.

Conclusiones: Nuestros resultados descartan aconsejar el uso de la RM o de la dbPET para diagnosticar, de forma fiable, malignidad entre las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 ya que, en ambas técnicas, la tasa de falsos positivos superó el 50%. No obstante, si la RM es negativa podría obviarse la biopsia. El 89% de los tumores incluidos en el campo de visión de la dbPET demostraron captación de glucosa. El 67% de los falsos negativos en el estudio metabólico correspondió a los carcinomas ductales in situ. Frente al 8% de los CDIS de bajo grado, el 90% de los de alto grado cursaron con una dbPET positiva, por lo que la imagen metabólica podría ayudar a identificar un subgrupo de CDIS indolentes.

PALABRAS CLAVE: Mama; imagen molecular; PET específica de mama; CDIS; sobrediagnóstico.

RESUMO

Obxectivo: Avaliar a utilidade da RM e da PET específica de mama (dbPET) no diagnóstico de lesións BI-RADS 4 detectadas mediante ecografía ou mamografía. Analizar o valor da imaxe metabólica para diferenciar carcinomas ductales in situ (CDIS) indolentes dos potencialmente agresivos.

Material e métodos: Tras a aprobación do Comité de Ética de Galicia, inclúense neste estudo observacional, descritivo, transversal, de forma prospectiva, 50 mulleres consecutivas con 60 lesións BI-RADS 4. A todas elas realizóuselles unha resonancia magnética (RM) e unha dbPET antes da biopsia, fusionando as imaxes resultantes de ambas exploracións para correlacionar adecuadamente os achados. Así mesmo, revisáronse de forma retrospectiva os casos de CDIS puro aos que se lles realizou unha dbPET no Instituto Fudan do Cancro (Shangai, China) entre xaneiro de 2016 e maio de 2018. Os achados en imaxe comparáronse co resultado anatomopatolóxico obtido despois da biopsia. Calculáronse a especificidade e a sensibilidade da dbPET cos seus respectivos intervalos de confianza ao 95% para diferenciar malignidade e benignidade nas lesións BI-RADS 4 e CDIS indolentes (grao 1 e grado 2 sen comedonecrosis) e potencialmente agresivos (grao 3 ou 2 con comedonecrosis).

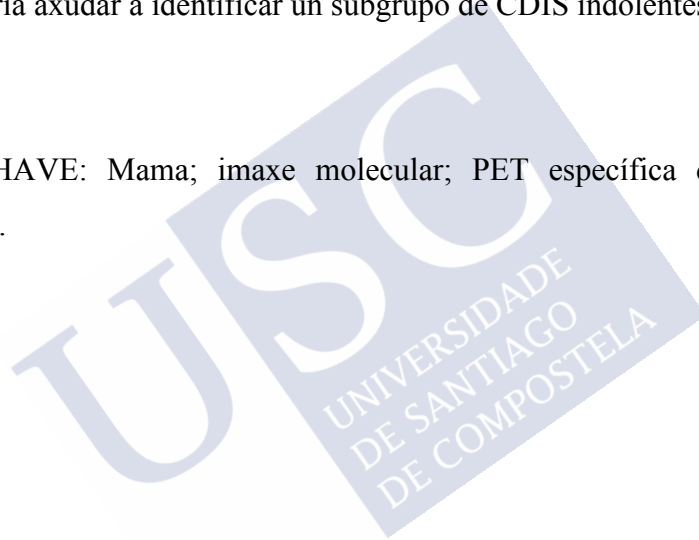
Resultados: No estudio das anomalías categorizadas como BI-RADS 4, 18 das lesións incluídas no estudo foron malignas (7 carcinomas in situ e 11 infiltrantes) e 42 resultaron benignas segundo a análise anatomopatolóxico. A dbPET foi negativa en 41 pacientes, 9 delas co diagnóstico final de neoplasia. Dez lesións benignas e 9 carcinomas demostraron aumento de actividade metabólica no PET. Dúas das neoplasias, localizadas a menos de 1 cm da parede torácica, non foron incluídas no campo de visión da dbPET. Atopáronse outros 6 falsos negativos que corresponderon a un carcinoma lobulillar infiltrante de 0,1 cm e a 5 carcinomas in situ de baixo risco. A sensibilidade e a especificidade da dbPET foi do 50% e o 76% respectivamente.

No estudo dos CDIS incluíronse 139 casos, 50 de alto risco (grado 3) e 89 de baixo risco (grados 1 e 2). Soamente sete lesiones de baixo grao foron positivas na dbPET e cinco de alto risco non mostraron captación de glucosa. A sensibilidade e especificidad da dbPET

para diferenciar entre CDIS indolentes e potencialmente agresivos foi do 90% (IC 95%: 77%-96%) e 92% (IC 95%: 84%-97%), respectivamente.

Conclusións: Os nosos resultados descartan aconsellar o uso da RM ou da dbPET para diagnosticar, de forma fiable, malignidad entre as lesións categorizadas como BI- RADS 4 xa que, en ambas técnicas, a taxa de falsos positivos superou o 50%. Con todo, se a RM é negativa podería obviarse a biopsia. O 89% dos tumores incluídos no campo de visión da dbPET demostraron captación de glicosa. O 67% dos falsos negativos no estudo metabólico corresponderon aos carcinomas ductais in situ. Fronte ao 8% dos CDIS de baixo grao, o 90% dos de alto grao cursaron cunha dbPET positiva, polo que a imaxe metabólica podería axudar a identificar un subgrupo de CDIS indolentes

PALABRAS CHAVE: Mama; imaxe molecular; PET específica de mama; CDIS; sobrediagnóstico.



ABSTRACT

Purpose: To evaluate the diagnostic value of MRI and dedicated breast PET (dbPET) in mammographically or sonographically detected BI-RADS 4 (Breast Imaging Reporting And Data Systems) lesions. To analyze the utility of metabolic imaging to differentiate between indolent and potentially aggressive ductal carcinoma in situ (DCIS).

Materials and Methods: After institutional review board and patient approvals, 50 consecutive women with 60 BI-RADS 4 breast lesions were prospectively included this observational descriptive study. All patients underwent Magnetic Resonance Imaging (MRI) and dbPET before biopsy and fusion of images was performed to better locate corresponding lesions. Final findings were compared with histological results. Also, we retrospectively reviewed the cases of pure DCIS who underwent dbPET before biopsy and surgery in Fudan Cancer Institute (Shanghai, China) between January 2016 and May 2018. Sensitivity and specificity for dbPET were determined along with their respective 95%-confidence intervals.

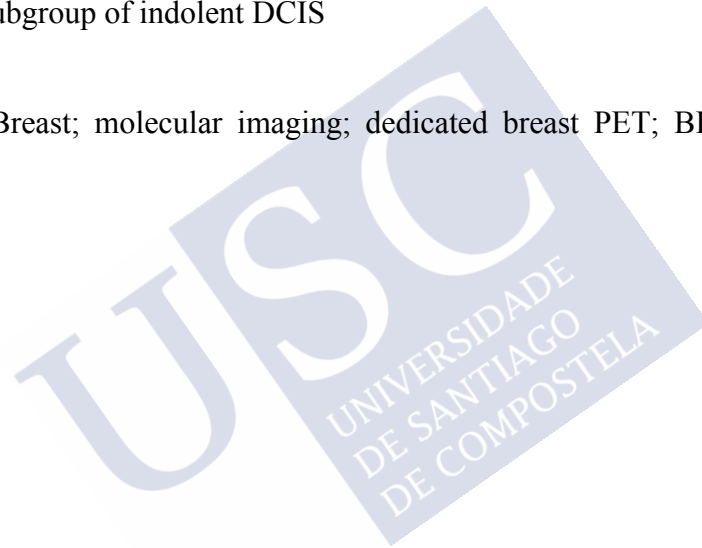
Results: Among the abnormalities classified as BI-RADS 4, histopathology examination revealed 18 malignant lesions (7 in situ and 11 invasive carcinomas) and 42 benign entities. The dedicated breast PET reported no evidence of malignancy in 41 patients, 9 of them with histological diagnosis of neoplasm. Besides, dbPET showed increased metabolically activity in 10 benign lesions and in 9 breast cancers. Two invasive carcinomas were located less than 1 cm from the pectoral muscle, which can explain that they were missed by dbPET because they were outside the field of view (FOV). There were other 6 false negative results, which corresponded to a 0.1 cm invasive lobular carcinoma and 5 low-risk in situ carcinomas. Sensitivity and specificity of dbPET were 50% and 76%, respectively.

To evaluate DCIS, we enrolled 139 surgery-confirmed cases. Fifty were high-risk neoplasms and 89 low-risk DCIS. Only seven low-risk lesions were positive at dbPET and five of potentially aggressive neoplasms did not show FDG uptake, all included into the field of view (FOV). Sensitivity and specificity of dbPET to differentiate between

indolent and potentially aggressive DCIS were 90% (95% CI: 77%-96%) and 92% (95% CI: 84%-97%), respectively.

Conclusions: Our analysis does not allow the recommendation of MRI or dbPET to reliably diagnose malignancy among lesions categorized as BI-RADS 4 since, in both techniques, the false positive rate exceeded 50%. However, if the MRI is negative we could safely avoid the biopsy. Eighty-nine per cent of the tumors included in the dbPET field of vision demonstrated glucose uptake. Sixty-seven percent of false negatives in the metabolic study corresponded to ductal carcinomas in situ. Compared to 8% of low-grade DCIS, 90% of high-grade lesions had a positive dbPET, so the metabolic image could help identify a subgroup of indolent DCIS

KEYWORDS: Breast; molecular imaging; dedicated breast PET; BI-RADS 4; DCIS; overdiagnosis



ÍNDICE DE ABREVIATURAS



3D= tridimensional

18F-FDG= 18F-fluorodesoxiglucosa

ACR= *American College of Radiology* (Colegio Americano de Radiología)

ADN= ácido desoxirribonucleico

AEP= atipia epitelial plana

AJCC= *American Joint Committee on Cancer*

ARN= ácido ribonucleico

ATP= adenosín trifosfato

BAG= biopsia con aguja gruesa

BAV= biopsia asistida por vacío

BI-RADS= *breast imaging reporting and data system*

BSGI = *breast specific gamma imaging*

CC= craneocaudal

CDA= coeficiente de difusión aparente

CDI= carcinoma ductal infiltrante

CDIS= carcinoma ductal in situ

CLI= carcinoma lobulillar infiltrante

CLIp= carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico

CLIS= carcinoma lobulillar in situ

CLISp=carcinoma lobulillar in situ pleomórfico

COX-2= ciclooxygenasa 2

dbPET= *dedicated breast PET* (PET específica de mama)

DE= desviación estándar

G= gauge

GLUT1= transportador de hexosa

FISH= *fluorescence in situ hybridation* (hibridación fluorescente in situ)

FN= falso negativo

FOV= *field of view* (campo de vision)

FP= falso positivo

HCC= hiperplasia de células columnares

HDA= hiperplasia ductal atípica

HLA= hiperplasia lobulillar atípica

HER2= receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano
HULA= hospital universitario Lucas Augusti
IHQ= inmunohistoquímica
ITL= infiltración tumoral de linfocitos
MAMMI= *mammography with molecular imaging*
MBI= *molecular breast imaging*
MBq= milibecquerel
OML= oblicua mediolateral
OMS= Organización Mundial de la Salud
PET= *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)
PEM- *positron emission mammography*
PSPMT= *position sensitive photomultiplier tubes* (fotomultiplicadores sensibles a la posición)
RE= receptores de estrógenos
REGAT= Registro Galego de Tumores
RH= receptores hormonales
ROI= *region of interest* (región de interés)
RM= resonancia magnética
RP= receptores de progesterona
SGLT-2= cotransportador sodio-glucosa
SPECT = *single photon emission computed tomography* (tomografía computarizada de emisión de fotón único)
SPGR= *fast spoiled gradient-echo*
STIR= *short-tau inversion recovery*
SUV= *standardized uptake value* (valor de captación estandarizado)
SUVmax= SUV máximo
T= tesla
TC= tomografía computarizada
TE= tiempo de eco
TI= tiempo de inversión
TN= Triple negativo
TR= tiempo de repetición

ÍNDICE



1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 EL CÁNCER DE MAMA.....	2
1.2 LA IMAGEN EN PATOLOGÍA MAMARIA.....	8
1.2.1 Imagen convencional.....	8
1.2.2 Imagen molecular.....	14
1.3 INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (BI-RADS®).....	19
1.4 BIOPSIA EN PATOLOGÍA MAMARIA.....	21
1.4.1 Biopsia con aguja gruesa (BAG).....	21
1.4.2 Biopsia asistida por vacío (BAV).....	22
1.4.3 Correlación radiopatológica.....	24
1.5 CATEGORÍA BI-RADS 4 - SOSPECHOSA.....	25
1.5.1 Definición y recomendaciones.....	25
1.5.2 Repercusión psicológica de un falso positivo en patología mamaria.....	27
1.6 CARCINOMA DUCTAL IN SITU: UNA LESIÓN FRECUENTEMENTE INCLUÍDA EN LA CATEGORÍA BI-RADS 4.....	28
1.6.1 El carcinoma ductal in situ es una entidad heterogénea.....	29
1.6.2 Evaluación de la probabilidad de recidiva tras el tratamiento de los carcinomas ductales in situ.....	31
1.6.3 Progresión del carcinoma ductal in situ.....	34
1.6.4 El carcinoma ductal in situ de bajo riesgo.....	39
1.6.5 Capacidad de las pruebas de imagen para identificar el carcinoma ductal in situ de bajo riesgo.....	41

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	45
3 MATERIAL Y MÉTODOS	49
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	50
3.2 SELECCIÓN DE LAS PACIENTES.....	50
3.3 RECOGIDA DE DATOS	51
3.3.1 Prospectiva.....	51
3.3.2 Retrospectiva	51
3.4 TÉCNICAS DE IMAGEN CONVENCIONAL.....	52
3.5 PET ESPECÍFICA DE MAMA	54
3.6 ANÁLISIS HISTOLÓGICO	54
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	56
3.8 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES Y ECONÓMICOS.....	56
4 RESULTADOS	59
4.1 LESIONES BI-RADS 4: ESTUDIO PROSPECTIVO	60
4.1.1 Hallazgos en mamografía y ecografía.....	60
4.1.2 Hallazgos en RM	62
4.1.3 Hallazgos en dbPET	63
4.1.4 Resultado anatomopatológico.....	64
4.1.5 Correlación entre el estudio histológico y los hallazgos en RM	66
4.1.6 Correlación entre el resultado histológico y los hallazgos de la dbPET	68
4.2 CARCINOMA DUCTAL IN SITU: ESTUDIO RETROSPECTIVO	74
5 DISCUSIÓN.....	79
5.1 LESIONES BI-RADS 4: ESTUDIO PROSPECTIVO	80
5.2 CARCINOMA DUCTAL IN SITU: ESTUDIO RETROSPECTIVO	84

6 CONCLUSIONES.....	91
7 BIBLIOGRAFÍA.....	93
8 LISTADO DE ARTÍCULOS FRUTO DE ESTA TESIS.....	109
9 ANEXOS.....	111



INTRODUCCIÓN



1 INTRODUCCION

1.1 EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres.

En España, tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de mama son más bajas que las registradas en la mayoría de los países europeos (Ver figuras 1 y 2); no obstante, en nuestro país es también la neoplasia más frecuente en las mujeres, seguida por los tumores de colon y recto, pulmón y útero (TABLA I). En 2018 se detectaron 32.825 casos nuevos, lo que supone una tasa de incidencia de 138 casos por 100.000 habitantes. Asimismo, constituye la principal causa de muerte por cáncer en este grupo de personas, con 6.579 fallecimientos estimados en 2018 (1). El número de casos y las tasas de incidencia de cáncer de mama en España, como en el resto del mundo, aumentan lentamente, probablemente por el envejecimiento de la población y el diagnóstico cada vez más precoz; sin embargo, las tasas de mortalidad descienden debido a las terapias, una mayor concienciación de la mujer y los avances sobre la enfermedad.

En Galicia disponemos del REGAT (Registro Galego de Tumores), según el cual, en el 2016 se detectaron 1.816 tumores malignos localizados en la mama, correspondiendo a 1.782 pacientes (TABLA II). La tasa de incidencia de cáncer de mama en nuestra Comunidad Autónoma durante el año 2016 fue de 126 casos por cada 100.000 habitantes (107 cuando la tasa se calcula ajustada a la población estándar europea) y la edad media en el momento del diagnóstico de 61,8 años (rango 25-97 años). (2)

TABLA I.- Tasa de incidencia y mortalidad de las neoplasias en mujeres españolas (Modificado de: Globocan 2018)

NEOPLASIA	INCIDENCIA	MORTALIDAD
Mama	74,5	14,7
Colon y recto	24,1	9,7
Pulmón	18,0	12,8
Útero	15,7	2,9
Tiroides	11,4	0,37
Melanoma	11,1	1,3
Cérvix	10,8	3,6
Ovario	9,4	5,0
Linfoma no Hodgkin	6,7	2,0
Riñón	6,4	1,7

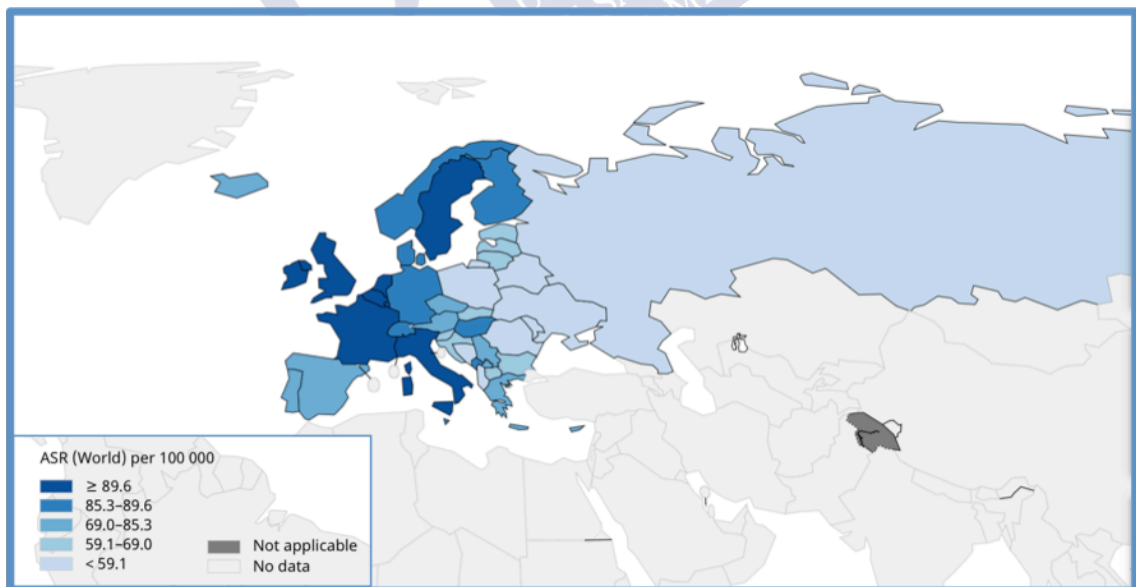
Figura 1.- Tasa de incidencia de cáncer de mama en Europa (Modificado de: Globocan 2018)

Figura 2.- Tasa de mortalidad de cáncer de mama en Europa (Modificado de: Globocan 2018)

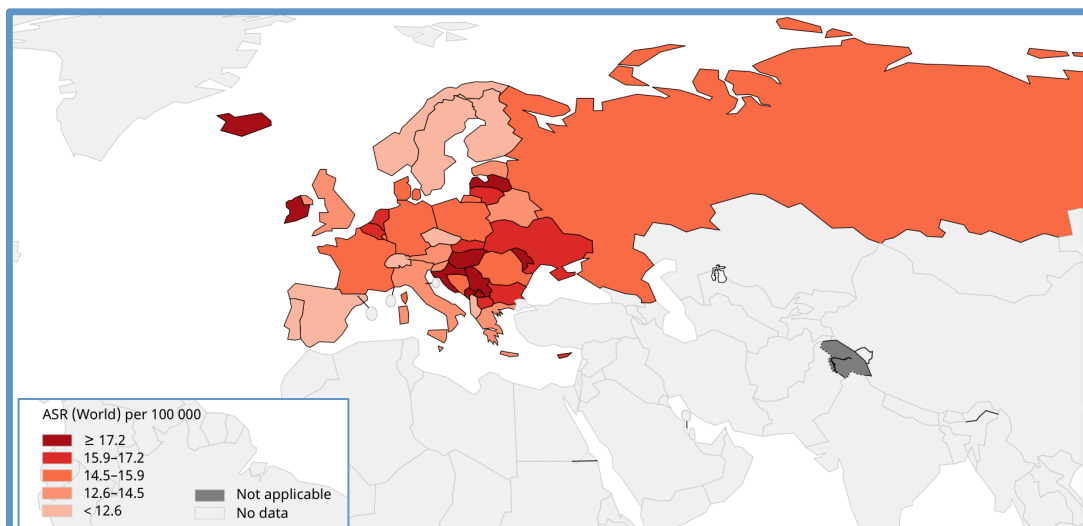


TABLA II- Número y porcentaje de tumores de mama por su comportamiento y el sexo de los pacientes. Galicia 2016 (Modificada de: BEG 2018)

COMPORTAMIENTO	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Incierto si es benigno o maligno	0	0'0	1	0'1	1	0'0
Carcinoma in situ	2	10'5	173	8'7	175	8'7
Maligno, sitio primario	17	89'5	1.816	91'3	1.833	91'2
TOTAL	19	100	1.990	100	2.009	100

Entre los factores que aumentan la probabilidad de padecer un cáncer de mama se encuentran (3):

- El sexo: se trata de una neoplasia que aparece fundamentalmente en mujeres.
- La edad: la probabilidad de cáncer de mama aumenta a medida que avanza la edad de la mujer, con un incremento progresivo a partir de los 40 años.
- Historia ginecológica: menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad del primer embarazo
- El estado hormonal de las mujeres, y aquí destacamos el posible papel de los xenoestrógenos o disruptores endocrinos, que proceden del ambiente y, una vez en el organismo, imitan la acción de los estrógenos y modifican su actividad actuando sobre cualquier punto de su vía bioquímica.
- Factores genéticos: historia familiar de cáncer de mama que incluya dos o más parientes de primer grado con cáncer sin mutaciones demostradas; mutaciones de genes como el BRCA1 o BRCA 2
- Antecedente personal de un tumor maligno de mama o de lesiones consideradas precursoras de esta neoplasia como la hiperplasia ductal atípica o el carcinoma lobulillar in situ

El cáncer de mama se puede clasificar según la localización del tumor dentro de la mama (si afecta a ductos o lobulillos) o según en base a los subtipos histológicos de las células tumorales (Ver TABLA III). Esta clasificación histopatológica ha sido realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4).

Existe también una clasificación anatómica (TNM) elaborada por el AJCC (American Joint Committee on Cancer) y basada en el tamaño del tumor (T), la afectación de ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (5). Esta continúa siendo la herramienta más usada para establecer el pronóstico del cáncer y su respuesta al tratamiento (Ver TABLA IV)

Sin embargo, en esta era de la medicina personalizada, ha habido progresos significativos en el análisis molecular de los subtipos de cáncer de mama y, mediante técnicas de inmunohistoquímica y perfiles de expresión génica, se han descrito diferentes subtipos biológicos que se han demostrado asociados a la respuesta al tratamiento y al pronóstico de la enfermedad (Ver TABLA V) (6).

TABLA III.- Clasificación histopatológica del cáncer de mama (Modificado de: 4)

Lesiones precursoras
<p>Carcinoma ductal in situ</p> <p>Carcinoma lobulillar in situ</p>
Carcinomas infiltrantes
<p>Carcinoma infiltrante sin tipo especial</p> <p>Carcinoma lobulillar infiltrante</p> <p>Carcinoma tubular</p> <p>Carcinoma cribiforme</p> <p>Carcinoma mucinoso</p> <p>Carcinoma con componente medular</p> <p>Carcinoma con diferenciación apocrina</p> <p>Carcinoma con diferenciación a células en anillo de sello</p> <p>Carcinoma micropapilar invasivo</p> <p>Carcinoma metaplásico</p> <p>Tumores epiteliales-mioepiteliales</p>
Lesiones papilares
<p>Papiloma intraductal</p> <p>Papiloma intraductal papilar</p> <p>Carcinoma papilar encapsulado</p> <p>Carcinoma papilar sólido</p>
Tumores muy poco frecuentes
<p>Carcinomas con comportamiento neuroendocrino, carcinoma secretor, carcinoma de células acinares, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma polimórfico, carcinoma oncocítico, carcinoma rico en lípidos, carcinoma de células ricas en glucógeno, carcinoma sebáceo</p>

TABLA V.- Clasificación TNM del cáncer de mama (Modificado de: 5)

T- Tumor primario
<p>TX - Tumor primario no medible.</p> <p>T0 - Sin evidencia de tumor primario.</p> <p>Tis - Carcinoma in situ (Carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ, enfermedad de Paget del pezón)</p> <p>T1 - Tumor que mide en su diámetro mayor ≤ 20 mm.</p> <p>T1mi - Tumor menor a ≤ 1 mm.</p> <p>T2 - Tumor que mide en su diámetro mayor > 20 mm y ≤ 50 mm.</p> <p>T3 - Tumor de diámetro mayor > 50 mm.</p> <p>T4 - Tumor de cualquier dimensión con extensión directa a la pared torácica o a la piel (incluye el carcinoma inflamatorio).</p>
N- Ganglios linfáticos regionales
<p>NX - Ganglios no valorables.</p> <p>N0 - Sin evidencia de afectación ganglionar.</p> <p>N1 - Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales de niveles I y II.</p> <p>N2 - Metástasis fijas en ganglios axilares de los niveles I y II o metástasis en ganglios de la mamaria interna sin afectación axilar.</p> <p>N3 - Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales (nivel III), o bien afectación de ganglios de la mamaria interna y de ganglios axilares de niveles I y II, o bien afectación supraclavicular ipsilateral.</p>
M- Metástasis a distancia
<p>M0 - Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia.</p> <p>cM0(i+) - Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis, pero presencia depósitos de células tumorales detectadas en sangre circulante, médula ósea o en ganglios extrarregionales, nunca mayores a 0.2 mm, en paciente asintomático.</p> <p>M1 - Evidencia clínica o radiológica de metástasis o presencia de depósitos comprobados histológicamente mayores a 0,2 mm.</p>

TABLA V.- Tipos de cáncer de mama según sus características inmunohistoquímicas

Subtipo	Características inmunohistoquímicas
Luminal A	RE y RP +, HER2 -, Ki67 \leq 14%
Luminal B	Luminal B HER2 negativo RE y/o RP +, HER2 -, Ki67 \leq 14%
	Luminal B HER2 positivo RE y/o RP +, HER2 +, cualquier Ki67
HER2 positivo	RE y RP -, HER2 +
Triple negativo	RE y RP -, HER2 -

RE= Receptores de estrógenos; RP= Receptores de progesterona; HER2= receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano

1.2 LA IMAGEN EN PATOLOGÍA MAMARIA

Incluye las siguientes técnicas:

1.2.1 Imagen convencional

1.2.1.1 Mamografía

La primera imagen de la mama con rayos X fue obtenida por Albert Salomon en 1913, en una clínica de Berlín. Hizo radiografías a piezas de mastectomía de ese centro y evaluó los hallazgos asociados a los carcinomas (7). Entre los años 30 y 60 surgen varias publicaciones mostrando las características de las lesiones en pacientes vivas. En 1960, Egan describe una técnica revolucionaria para la imagen de la mama, empleando un alto miliamperaje y bajo kilovoltaje (8) y, 7 años más tarde, en 1967, Gros aplica las propiedades del molibdeno al estudio de la mama (9). A raíz de estos descubrimientos, se organizan cursillos tanto en Estados Unidos como en Europa y aparecen los primeros “Expertos en mamografía”. Desde entonces, la tecnología ha evolucionado hasta obtener los equipos de los que disponemos actualmente, los mamógrafos digitales, que nos permiten almacenar las imágenes en el ordenador, disminuir la dosis de radiación y, mediante el empleo de distintos algoritmos, optimizar la visualización de estructuras y detalles de interés diagnóstico.

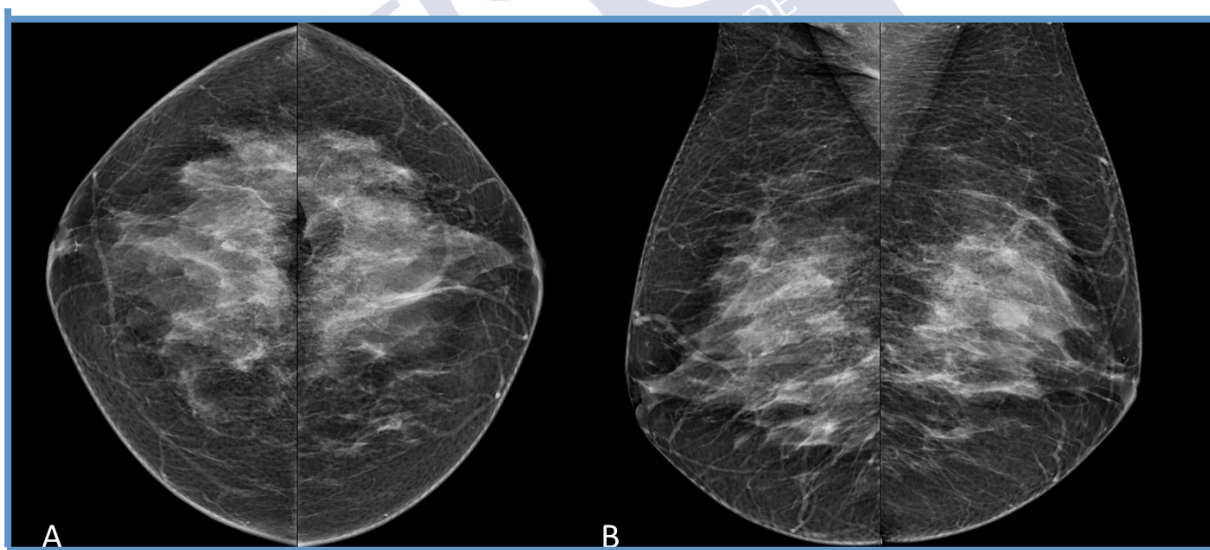
Hoy en día, la mamografía sigue siendo la técnica de imagen de elección para el cribado del cáncer de mama y para la evaluación inicial de las mujeres sintomáticas mayores de 35-40 años. El estudio habitual consiste en dos proyecciones de cada mama, una cráneo-caudal (CC) y otra oblicua mediolateral (OML) que requieren compresión del tejido para conseguir exploraciones de calidad (Ver figura 3). Las imágenes obtenidas son bidimensionales, por lo

que existe el problema de la superposición de estructuras y en ocasiones son necesarias también proyecciones adicionales, complementarias, para completar el estudio y resolver dudas: compresiva, magnificada, lateral estricta, etc.

La sensibilidad de la mamografía es del 74-95% y su especificidad del 80-90%, por superposición de los hallazgos entre patología benigna y maligna. En mamas densas, con mucho tejido fibroglandular, la sensibilidad puede bajar hasta el 48% (10).

Los mamógrafos actuales logran imágenes de gran calidad con dosis muy bajas de radiación, que dependen del espesor y densidad de la mama así como de los ajustes del sistema de imagen. Generalmente la dosis es mayor en glándulas grandes y densas. Las imágenes se adquieren con 24-32 kv, kilovoltaje que proporciona un equilibrio óptimo entre la calidad de la imagen y la dosis absorbida. Una exploración de que incluya dos proyecciones de ambas mamas asocia unas dosis de radiación entre 3 mGy (en glándulas pequeñas o medianas) y 5 mGy (en mamas con un espesor mayor de 90 mm) (11)

Figura 3.- Mamografía: proyecciones cráneo-caudal (A) y oblicua mediolateral (B)



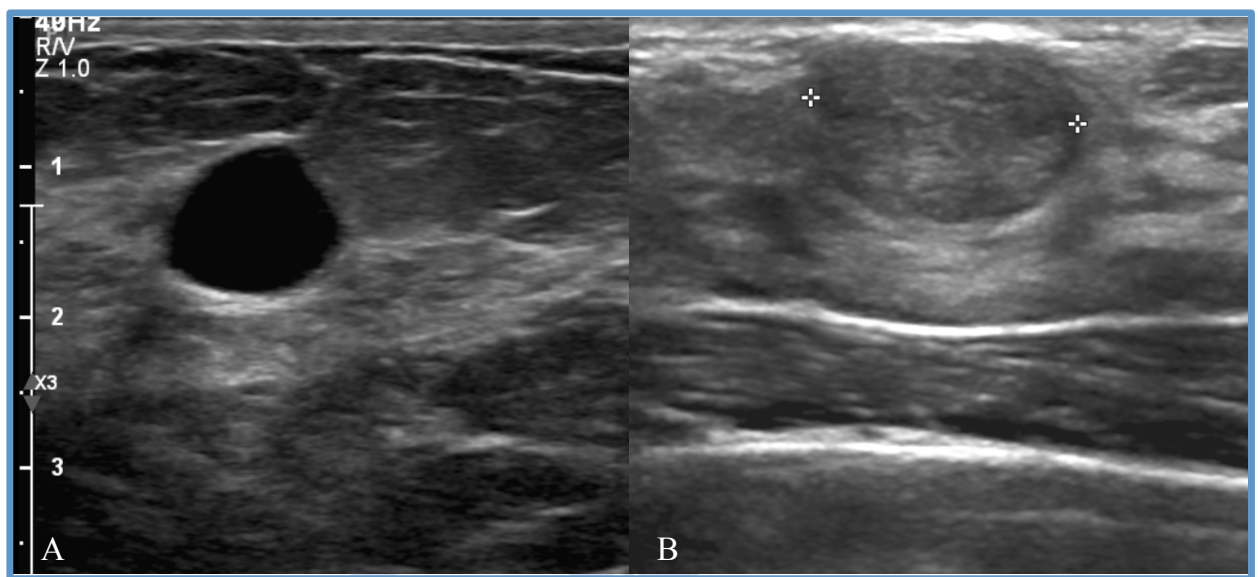
1.2.1.2 Ecografía

La primera aplicación de la ecografía de mama surge en los años 70 con el fin de diferenciar lesiones sólidas de quísticas (12), pero a medida que la tecnología mejora, con el desarrollo de sondas de alta frecuencia, las indicaciones de la ecografía aumentan (Ver figura 4). En la actualidad, se ha convertido en la técnica de imagen de elección en las pacientes menores de 35-40 años, embarazadas o durante la lactancia, así como en una herramienta

complementaria fundamental para mejorar la especificidad de la mamografía y para valorar lesiones palpables con mamografía negativa. Asimismo, ha adquirido un papel muy importante como guía de procedimientos intervencionistas, ya que permite realizarlos fácilmente y trabajando en tiempo real.

Según un metaanálisis reciente, la sensibilidad y especificidad de la ecografía para detectar cáncer de mama son del 80,1% (IC 95%, 72,2-86,3%) y 88,4% (IC 95%, 79,8-93,6%) respectivamente (13).

Figura 4.- Lesión quística (A) y sólida (B) en ecografía



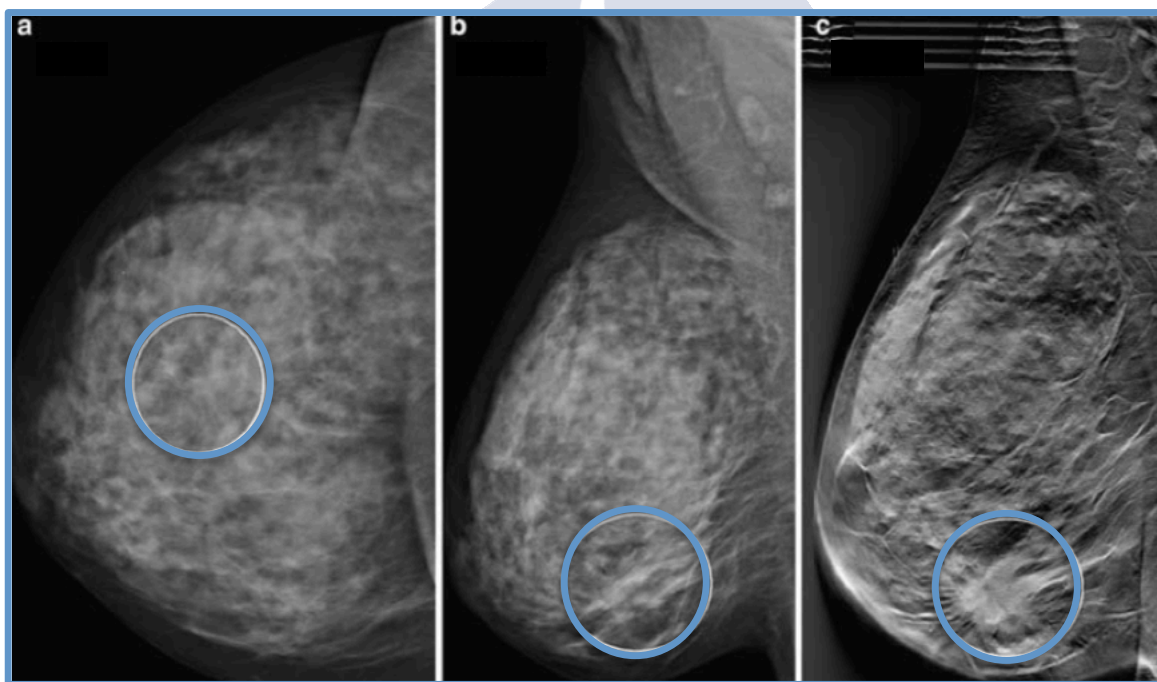
1.2.1.3 Tomosíntesis

La tomosíntesis surge en el siglo XXI como una técnica complementaria a la mamografía. En los estudios de tomosíntesis, el tubo de rayos X se mueve realizando un arco de amplitud variable (entre 11 y 60°) durante el cual emite múltiples pulsos de radiación de baja dosis, que atraviesan la mama comprimida y son recogidos por el detector. Una vez procesada, la información es reconstruida en cortes de 1 mm, de modo que se obtienen imágenes consecutivas que mejoran la precisión diagnóstica, disminuyendo la superposición de tejidos. Puede realizarse en proyección OML, lateral o CC. Se ha demostrado que el uso combinado de mamografía digital y tomosíntesis aumenta la tasa de detección de tumores entre un 30 y un 50% (14), incluso en mamas densas (Ver imagen 5). La tomosíntesis permite una mejora en la caracterización de las lesiones, ya que incluye menos lesiones benignas en

las categorías BI-RADS 3-5 y más malignas en las BI-RADS 4 y 5 (15); también es superior a la mamografía digital en la determinación del tamaño de la lesión, en el número de lesiones y en la evaluación de la mama contralateral (16).

Sin embargo, esta técnica de imagen también tiene algunos inconvenientes como la dosis de radiación, que es entre 1 y 1,5 veces superior a la de una mamografía digital estándar. Al ser mayor el número de imágenes, tanto el tiempo de adquisición como el de lectura son superiores a los de la mamografía. Esta es una de las razones por las que el empleo de la tomosíntesis es limitado en el cribado poblacional. Además, no ha demostrado la disminución de cánceres de intervalo y los detectados adicionalmente corresponden a neoplasias de menor grado y tamaño, y a fenotipos luminales A, por lo que no se puede determinar un beneficio en el pronóstico de las pacientes (17).

Figura 5.- Distorsión sutil en mamografía (A y B) más evidente en la tomosíntesis (C) (Modificado de:15)



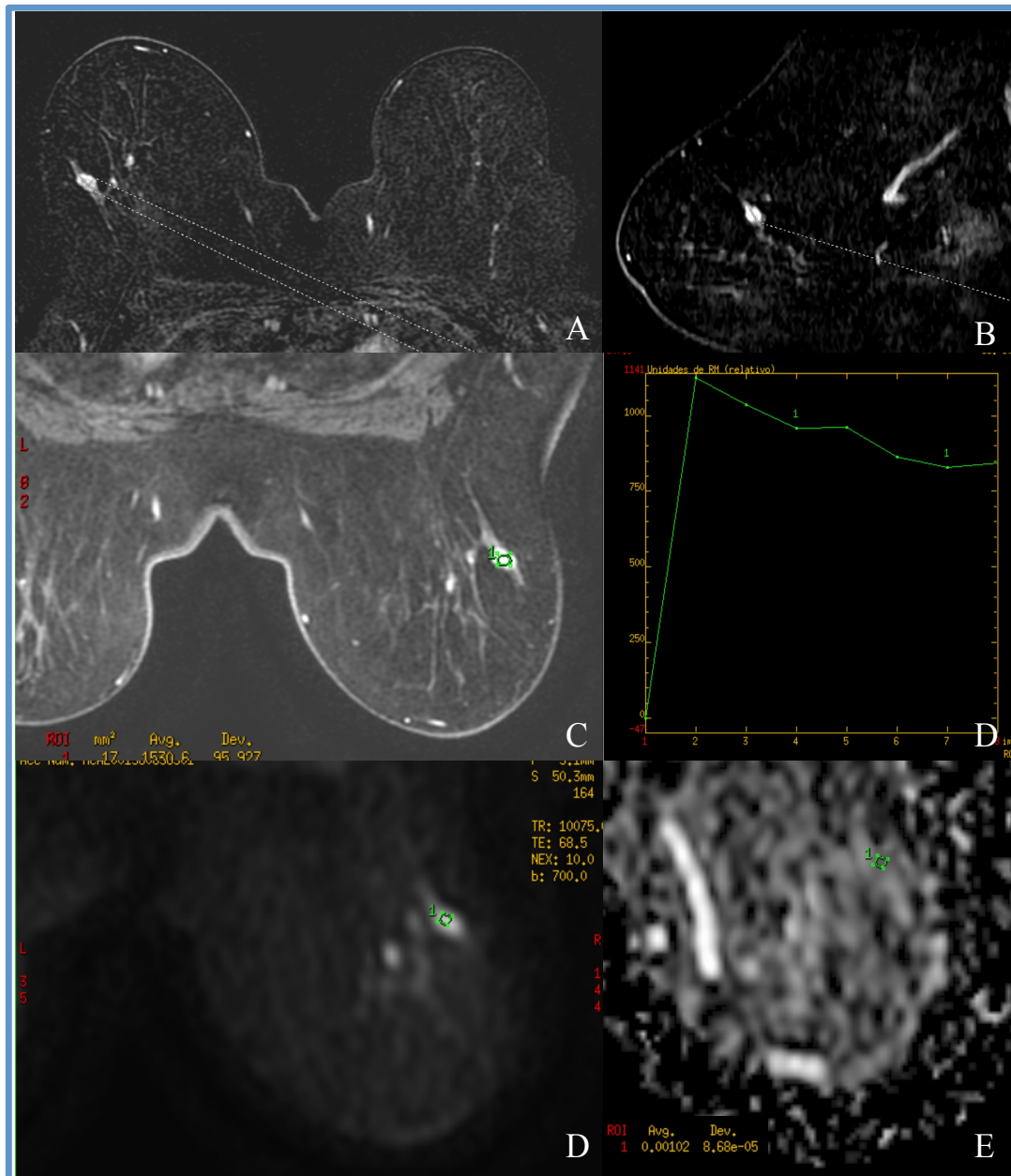
1.2.1.4 Resonancia magnética

El desarrollo tecnológico y las primeras evidencias de la posible utilidad de la resonancia magnética de mama en la clínica comenzaron a mediados de la década de los 80 (18). Sin embargo, conseguir diferenciar lesiones benignas y malignas fue un gran desafío y requirió el desarrollo de avances técnicos importantes. Inicialmente se emplearon equipos de bajo campo, con un imán de 0,5 T, con bobinas de cuerpo y secuencias lentas. Con estas

máquinas, la relación señal/ruido era baja y no era posible valorar las características morfológicas de las lesiones o las anomalías de pequeño tamaño. No fue hasta finales del siglo XX y principios del XXI cuando se lograron las primeras indicaciones claras con fines diagnósticos: buscar un tumor primario desconocido en aquellas pacientes con una adenopatía axilar metastásica, definir la extensión de la enfermedad para planificar la cirugía (indicación controvertida en el momento actual) o la evaluación de la respuesta al tratamiento (19-21).

No hay una técnica estandarizada para realizar una RM de mama. No obstante, existen una serie de requisitos técnicos mínimos que han de cumplirse. Son necesarios imanes potentes, de 1,5 T o 3 T, bobinas de superficie multicanal diseñadas específicamente para la mama y estrategias de imagen avanzadas (imagen en paralelo) que nos permiten obtener una resolución espacial y temporal adecuada. Un estudio básico de mama, además de secuencias potenciadas en T1 y T2, incluye un estudio dinámico (tras la administración de contraste de gadolinio) eco de gradiente 3D potenciado en T1, generalmente con saturación grasa. El empleo de la secuencia de difusión es cada vez más frecuente ya que se ha demostrado que mejora la especificidad de la técnica (22). El procedimiento se realiza con la mujer en decúbito prono sobre la mesa de RM, con una mama en cada hueco de la bobina. Es necesario que la colocación sea cuidadosa, evitando que existan pliegues en la glándula. La paciente debe permanecer quieta durante la exploración, ya que el movimiento causa artefacto, reduce notablemente la calidad de las imágenes llegando incluso a hacer imposible su interpretación. Un estudio de RM de mama suele durar entre 15 y 30 minutos (Ver figura 6). Existen algunas contraindicaciones para la realización de esta exploración: marcapasos, claustrofobia....

Figura 6.- Estudio de RM de mama. Proyecciones de máxima intensidad en planos axial (A) y sagital (B), generadas a partir de una secuencia potenciada en T1 con saturación grasa y tras la administración de contraste, que muestra un nódulo oval en el cuadrante superoexterno de la mama derecha, que presenta realce intenso y precoz con lavado de contraste en los minutos siguientes (C;D) y restringe la difusión (E;F)



La RM, como se explica más adelante, proporciona información morfológica y funcional de las lesiones de la mama. Actualmente, tiene unas indicaciones establecidas (23):

- Evaluación de la integridad de los implantes de silicona
- El diagnóstico de un tumor primario de mama oculto
- Evaluación de la extensión de la enfermedad antes de la cirugía en algunos casos (como en el carcinoma lobulillar infiltrante)
- Evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante
- Hallazgos mamográficos o ecográficos no concluyentes
- Cribado en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama.
- Diferenciar cambios postquirúrgicos de recidiva tumoral.

1.2.2 Imagen molecular

Estamos en la era de la medicina personalizada, en la que las terapias “a medida” han transformado el tratamiento de muchos tumores, incluido el cáncer de mama. La capacidad para optimizar esta nueva estrategia requiere el desarrollo de biomarcadores de imagen. El término imagen molecular se refiere a la visualización y análisis, de forma no invasiva, de procesos biológicos a nivel celular y molecular en un organismo vivo empleando marcadores exógenos o endógenos.

Son varias las técnicas de imagen que pueden utilizarse con este fin, siendo las más relevantes la RM funcional y las de Medicina Nuclear, pudiendo incluir también las ópticas.

1.2.2.1 Resonancia magnética

La RM proporciona información tanto morfológica como funcional y metabólica de las lesiones. Además, es una exploración que no asocia radiación ionizante.

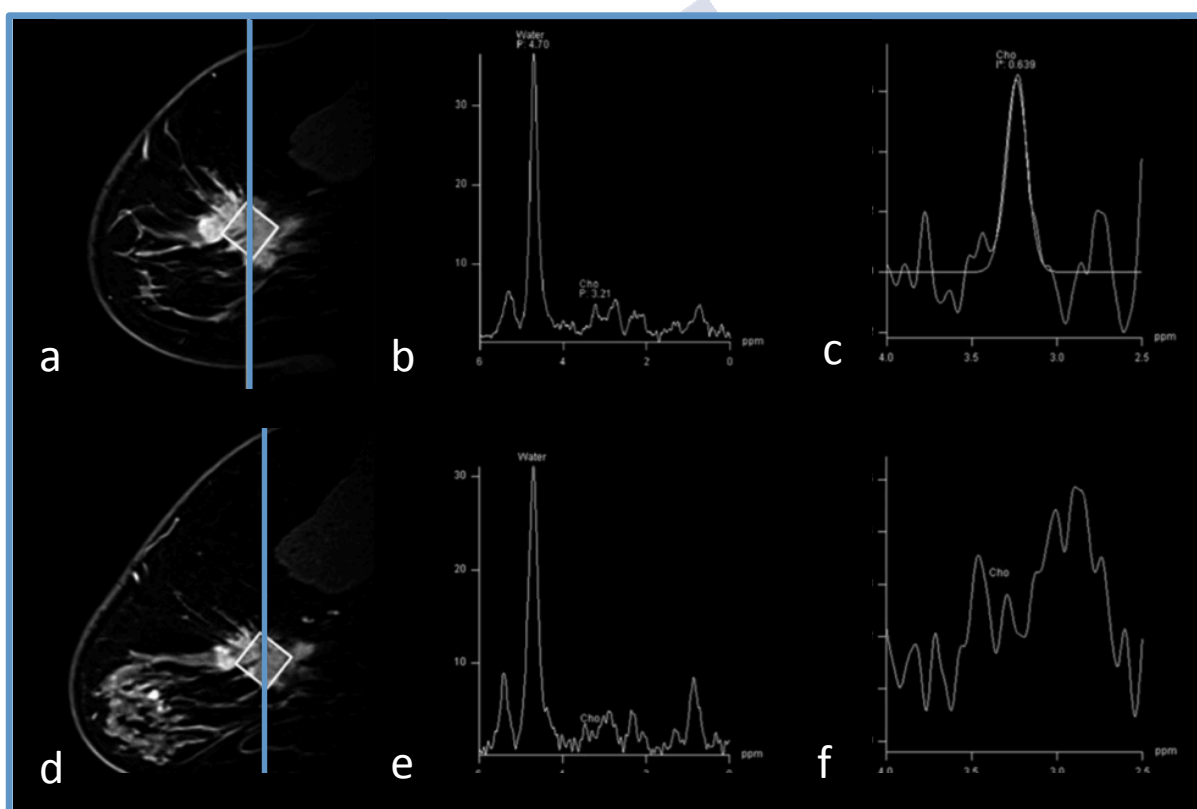
La resonancia con espectroscopia aporta información metabólica de un tejido específico. Su valor diagnóstico en el cáncer de mama se basa en la detección de las concentraciones de componentes que contengan colina, que se ha relacionado con la proliferación tumoral (24). El uso de esta técnica ha demostrado aumentar la especificidad de la RM para diferenciar entre hallazgos benignos y malignos. Asimismo, varios estudios concluyen que existe una asociación entre el pico de colina y la respuesta al tratamiento (25) (Ver imagen 7).

Mediante las técnicas de difusión se calcula el coeficiente de difusión aparente (CDA), que refleja la restricción del movimiento del agua, que se relaciona con la celularidad de las

lesiones. Los tumores normalmente presentan una alta celularidad, que dificulta la difusión de los átomos de hidrógeno del agua y, por tanto, se asocian a valores bajos de CDA. Varios estudios han demostrado que el incremento del CDA tras los primeros ciclos de quimioterapia neoadyuvante puede predecir de forma precoz una respuesta patológica completa (26).

También ciertos trabajos han demostrado el gran potencial de la RM con nanopartículas dirigidas como técnica de imagen molecular (27), basada en el efecto de esas sustancias sobre las propiedades magnéticas de las moléculas de agua circundantes.

Figura 7.- Cáncer de mama a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Pico de colina antes del inicio del tratamiento (b y c) y tras el segundo ciclo (e y f) (Modificado de: 25)



1.2.2.2 Técnicas de imagen de Medicina Nuclear

Tanto la PET como la SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón único; en inglés single photon emission computed tomography) emplean isótopos radioactivos para generar imágenes que reflejan la actividad biológica de los tejidos, como el metabolismo de la glucosa, la perfusión, o la concentración de oxígeno, etc. Sin embargo, no dan información

anatómica precisa, por lo que han surgido sistemas híbridos que combinan estas técnicas con otras como la TC o la RM, denominándose imagen multimodal (PET/TC, PET/RM...).

Avances tecnológicos recientes, han hecho posible el desarrollo de equipos específicos para estudiar el cáncer de mama con gran sensibilidad y especificidad y con menor dosis de radiofármaco, que se pueden dividir en dos grupos:

- Gamma cámara específica para la mama: donde se incluyen el BSGI (*breast specific gamma imaging*) y el MBI (*molecular breast imaging*), que emplean fundamentalmente ^{99m}Tc -sestamibi como trazador
- PET específica de mama (dbPET, *dedicated breast PET*): hoy en día usan ^{18}F -FDG como radiofármaco en la mayoría de los casos. Estos equipos se clasifican según el tipo de detectores en:
 - Equipos biplanares, con detectores planos, como la PEM (positron emission mammography) y el PEMgraph
 - Equipos con detector en anillo, como el MAMMI (*mammography with molecular imaging*) y Elmammo

El MAMMI es una PET específica de mama, de alta resolución (Oncovisión, Valencia), desarrollado en el contexto de un proyecto europeo (MAMMI EU-037555) que usa, entre otros radiofármacos, ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG) como radiotrazador. Emplea cristales de centelleo acoplados a fotomultiplicadores sensibles a la posición (PSPMT), localizados en uno o dos anillos completos de detectores logrando imágenes de alta resolución (1,6 mm). Alcanza un campo de visión efectivo de 170 mm sin compresión. La exploración se realiza con la paciente en decúbito prono, en una posición similar a la RM, con la mama colocada dentro del anillo, a través de una abertura en la mesa de exploración. Las imágenes se adquieren desde la pared torácica al pezón 60 minutos tras la inyección de 90-120 MBq del radiofármaco, durante los cuales la paciente debe estar en reposo. Se explora cada mama por separado y la duración total de estudio es de aproximadamente 20-30 minutos, 10-15 minutos por mama, aunque este tiempo depende, obviamente, del tamaño de la mama.

Mediante un algoritmo de reconstrucción se generan imágenes 3D a partir de los datos adquiridos, las imágenes DICOM son exportadas a un visor (OsirixTM) que permite la reconstrucción multiplanar y la fusión con las imágenes 3D de la RM para comparar de una forma fiable los hallazgos en ambas exploraciones (estructurales y funcionales).

La 18F-FDG es un análogo radiactivo de la glucosa, sin efecto farmacológico, que se relaciona con el metabolismo tumoral, mostrando el consumo celular de glucosa. El incremento con la concentración intracelular de este radiofármaco refleja el aumento del metabolismo glicídico que sufren las células tumorales para poder mantener una tasa elevada de crecimiento. La glicolisis aumentada en las neoplasias se debe fundamentalmente:

- Al incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa (denominados GLUT), que facilitan la difusión pasiva de la FDG a través de la membrana celular y cuya acción se incrementa por efecto de la insulina y la hipoxia. Nos interesa resaltar el GLUT-1, GLUT-3, GLUT-5 y GLUT-6.
- Al aumento de varias enzimas de la vía glicolítica como la glucoquinasa y la hexoquinasa, que fosforilan la FDG.
- A la degradación de la glucosa en las células tumorales a través de la vía anaeróbica, aún en presencia de oxígeno suficiente. El empleo de la vía anaeróbica presenta un rendimiento mucho menor, pero ocurre a una velocidad significativamente mayor, que lo compensa, generando trifosfato de adenosina (ATP), indispensable para la supervivencia energética de la célula (28).

En las imágenes de la dbPET es posible cuantificar la captación de FDG por parte de las células usando el SUV (*standardized uptake value*) mediante el trazado de ROIs (*region of interest*) de forma manual o automática, abarcando todo el volumen del tumor y en diferentes zonas del mismo para valorar la heterogeneidad. Además, también permite calcular la relación entre la captación del tumor y la del tejido sano, que puede aportar información adicional sobre la posibilidad de malignidad de la lesión.

Todavía no existe una terminología estandarizada para reflejar en el informe los hallazgos de la dbPET. El problema principal del equipo es el campo de visión dado que, debido a la configuración del equipo, la parte de la mama más próxima al músculo pectoral (alrededor de 1 cm) es posible que no esté incluida en su totalidad y, por tanto, no se evalúe correctamente. Además, es una exploración que implica radiación a todo el cuerpo, si bien las dosis son mucho menores (3 mSV) que las asociadas a la PET/TC (PET/tomografía computarizada), que ronda los 20 mSv.

Koolen y sus colaboradores han demostrado que la PET específica de mama es capaz de detectar tumores de hasta 3 mm y de evaluar la heterogeneidad de las lesiones mediante las diferencias de captación de FDG (29-31). Sin embargo, no se ha evaluado el papel de esta

técnica de imagen para diagnosticar malignidad en las lesiones clasificadas como BI-RADS 4 ni su utilidad en la valoración de los CDIS.

En el Hospital Universitario de Santiago de Compostela, disponen de la única dbPET instalada en un hospital público de España (Ver figura 8). Es una exploración incluida en la cartera de servicios del SERGAS desde el año 2014 con las siguientes indicaciones:

- Sospecha de tumor oculto de mama.
- RM no concluyente o no sea posible su realización.

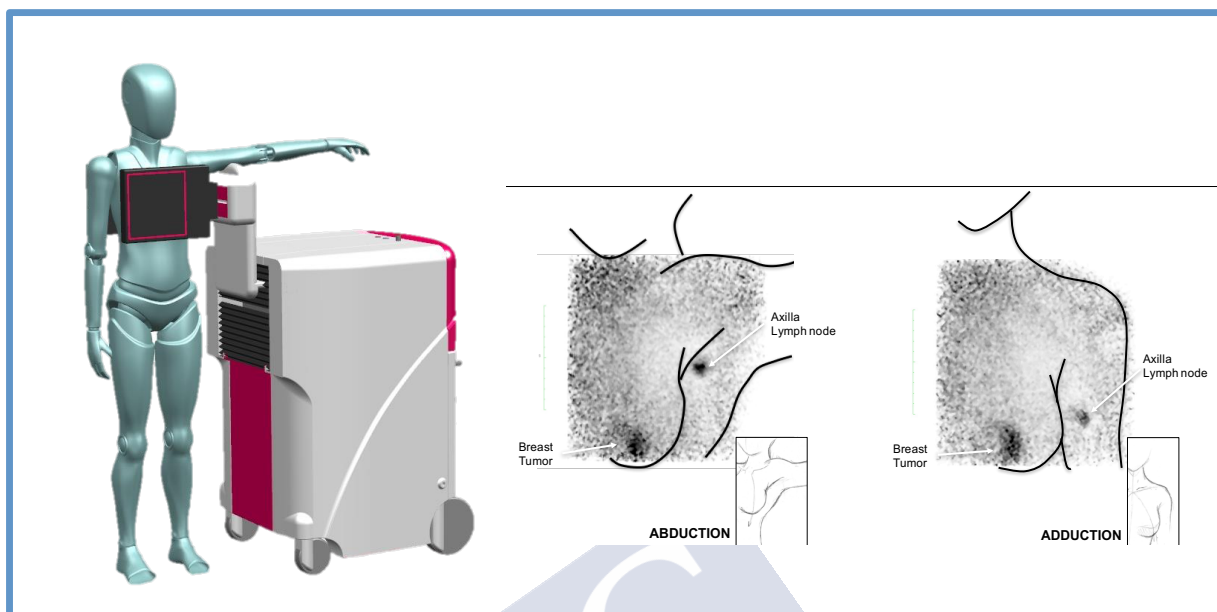
Se está utilizando también con asiduidad en la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en momentos iniciales del tratamiento (después del primer ciclo).

Uno de los inconvenientes del dbPET es que no incluye la axila en la exploración; no obstante, se han desarrollado ya nuevos equipos, como en BBPET, que solucionarán este problema (Ver figura 9).

Figura 8.- PET específica de mama del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela



Figura 9.- BBPET (Imagen gentileza del Dr Herranz)



1. 3 INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (BI-RADS)

El Sistema BI-RADS fue elaborado por el Colegio Americano de Radiología (ACR – *American College of Radiology*), en colaboración con seis sociedades científicas, con la finalidad de estandarizar la descripción de las lesiones mamarias en las técnicas de imagen. Los objetivos de la estandarización son reducir la confusión en la descripción de los hallazgos, facilitar la comunicación entre clínicos y radiólogos y posibilitar la monitorización de los resultados. Desde que, en el año 1992, se publicó su primera edición, este sistema se ha convertido en una herramienta imprescindible para todo profesional dedicado a la patología mamaria y su uso se ha generalizado de forma progresiva, lo que ha ayudado a mejorar las ediciones sucesivas y a identificar limitaciones y puntos de controversia. Inicialmente se creó únicamente para la mamografía (32); no obstante, en el momento actual, y tras su quinta edición, publicada en el 2013, disponemos también de una clasificación BI-RADS para los hallazgos ecográficos y de RM (33).

Mediante este sistema se transmite información relacionada con la descripción de lesiones, toma de decisiones y elaboración del informe diagnóstico. El BI-RADS no solamente propone una terminología semiológica estandarizada para la descripción de los hallazgos en

las técnicas de imagen anteriormente mencionadas [Ver ANEXO 1], sino que también asocia a cada lesión una la probabilidad de malignidad y recomendaciones de actuación específica. Agrupando toda la información, clasifica las lesiones en 7 categorías, que se dividen en dos tipos: Categoría incompleta (BI-RADS 0) y categorías finales (BI-RADS 1 a 6) [Ver ANEXO 2].

Debemos recortar que los tumores de mama pueden manifestarse como:

- **Nódulos:** Lesiones ocupantes de espacio. Se describen según su morfología, sus márgenes y su densidad en relación al tejido fibroglandular en mamografía. En la ecografía se caracterizan también su orientación, su patrón ecogénico y los hallazgos acústicos posteriores. En la RM se analizan además sus características de realce interno (Ver figura 6).
- **Calcificaciones:** depósitos de calcio en ductos o acinos. Se clasifican según su morfología y su distribución. Las más sospechosas son las pleomórficas finas. Normalmente no son visibles en la ecografía si no se asocian a nódulos o conductos dilatados. En la RM suelen manifestarse como áreas de realce no masa.
- **Distorsión de la arquitectura:** Alteración de la estructura de la mama, normalmente con espículas desde un punto central (Ver figura 5). Las vemos en la ecografía y la RM como nódulos de bordes espiculados. En la RM realzan tras la administración de contraste.
- **Asimetrías:** Tejido asimétrico respecto a la misma localización en la mama contralateral. Con la ecografía o la RM podemos comprobar si corresponden a tejido fibroglandular normal o a una lesión sospechosa.

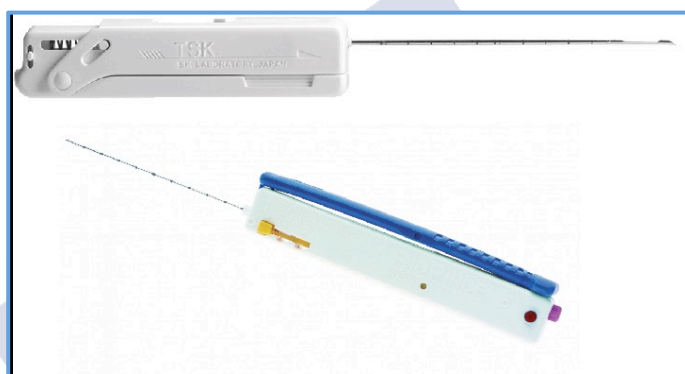
1.4 BIOPSIA EN PATOLOGÍA MAMARIA

1.4.1 Biopsia con aguja gruesa (BAG)

Es, sin duda, la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias ya que es relativamente sencilla, rápida, sin apenas complicaciones y barata (24).

Se hace bajo anestesia local con una aguja de calibre 11G-14G (Ver figura 10) y, habitualmente, con guía ecográfica (Ver figura 11), obteniendo habitualmente un mínimo de 4 cilindros.

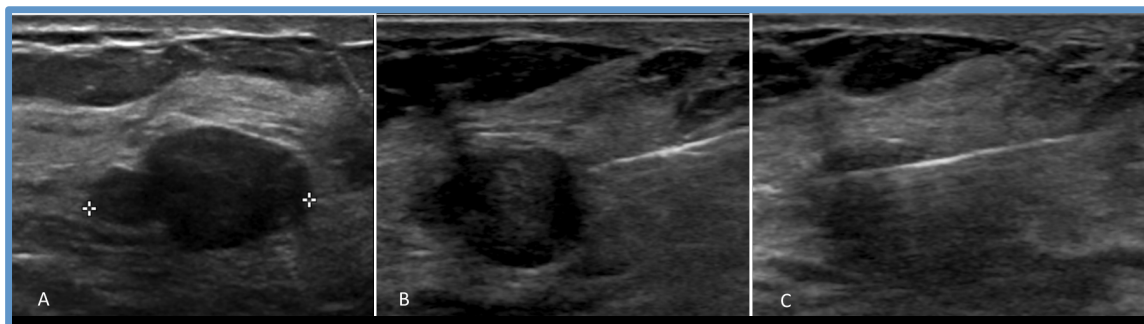
Figura 10.- Ejemplo de agujas de biopsia



La gran ventaja de la BAG es la obtención de una cantidad suficiente de tejido para hacer un diagnóstico prequirúrgico, de modo que, con las técnicas percutáneas actuales, es extraordinariamente raro que haya que recurrir a la cirugía para obtener una muestra adecuada para filiar una lesión.

La BAG es una técnica fiable, con una tasa de falsos negativos de un 2-3% y una especificidad cercana al 100%.

Figura 11.- Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía de un nódulo oval (A). Se muestran imágenes de la aguja aproximándose a la lesión (B) y atravesándola (C)



Las complicaciones de la técnica son muy raras y las más frecuentes son el hematoma y la infección, con una probabilidad menor del 0,1%. Todavía más rara es la infección del trayecto de biopsia. Es posible que, durante el procedimiento, haya dolor bien sea originado en el propio tumor o porque se pinche la pared torácica, o una reacción vasovagal.

Otras desventajas de la técnica que se describen en la literatura son el desplazamiento epitelial, la siembra tumoral, la infravaloración de algunas lesiones y el fallo en la obtención de muestras adecuadas.

1.4.2 Biopsia asistida por vacío (BAV)

Con este tipo de sistema, la aguja está conectada a una bomba de vacío. El calibre que se utiliza oscila entre el 7G y el 10G. El número mínimo de muestras que se debe obtener es de 12, con la particularidad de que se adquieren de modo continuo y contiguo, lo que minimiza la probabilidad de un falso negativo (34).

Este tipo de intervenciones se puede hacer con cualquier guía de imagen, a condición de que la lesión se pueda ver con el método que se va a utilizar (Ver figura 12).

Las indicaciones fundamentales, desde el punto de vista diagnóstico son las microcalcificaciones, las distorsiones de la arquitectura y las lesiones quísticas complejas.

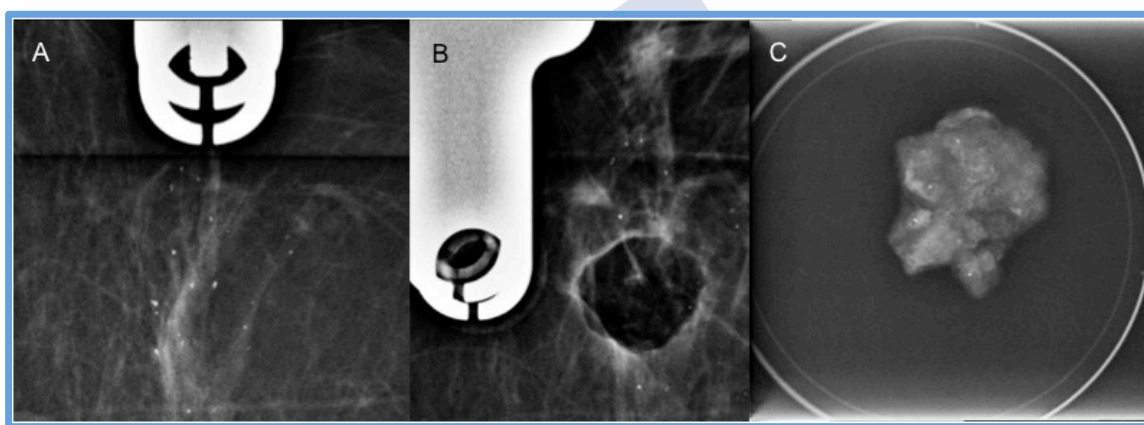
La guía estereotáxica es la más utilizada en el caso de calcificaciones sospechosas de malignidad y en los casos de distorsión de la arquitectura mamaria no visibles por ecografía.

Otras lesiones que se deben biopsiar con BAV como técnica de primera elección son los papilomas intraductales y las lesiones intraquísticas. La biopsia con aguja gruesa de las lesiones papilares es, con frecuencia, poco concluyente.

También está indicada como técnica si una biopsia previa con aguja gruesa no fue concluyente. De este modo se pueden obtener muestras de mayor tamaño o, incluso, extirpar totalmente la lesión.

Las complicaciones son infrecuentes y leves. Cabe la posibilidad de un sangrado arterial durante la intervención, debido a la lesión de una arteria no visible en un principio. lo que puede dar lugar a la interrupción de la prueba. La infección del trayecto ocurre con una frecuencia del 0,1%.

Figura 12.- Calcificaciones BI-RADS 4b que se biopsiaron, con sistema de vacío guiados por estereotaxia, dada su distribución lineal y el aumento de densidad del tejido mamario asociado (A). Se muestra la cavidad de resección (B). En los cilindros se confirma la presencia de múltiples calcificaciones (C). El resultado anatomopatológico fue hiperplasia atípica.



Las contraindicaciones de la BAV son relativas; sin embargo, en algunos casos de obesidad extrema o insuficiencias respiratoria o cardíaca graves puede ser imposible que la paciente se mantenga en decúbito para llevar a cabo la técnica. Las pacientes con anticoagulación o antiagregación plaquetaria deberán modificar su tratamiento antes de que se pueda hacer la BAV.

Un requisito imprescindible para realizar esta intervención es que la paciente pueda estar quieta y colabore por lo que puede ser imposible realizarla a mujeres con movimientos involuntarios incontrolables o enfermedades psiquiátricas.

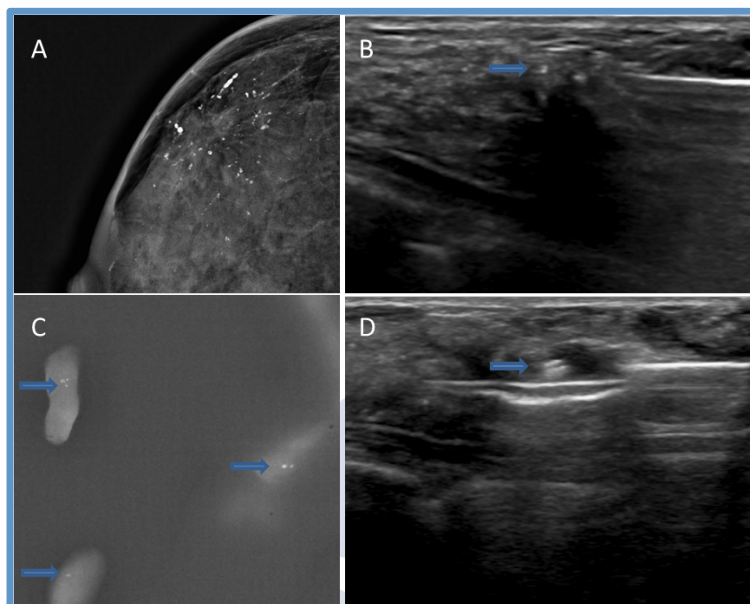
Por otro lado, hay problemas técnicos que pueden llevar a cancelar o demorar la prueba, tales como mama extremadamente pequeñas o grandes, que la lesión de interés esté muy cerca de la piel, de la axila o de la pared torácica.

1.4.3 Correlación radiopatológica

Una vez obtenido el resultado anatomopatológico, es imprescindible correlacionarlo con los hallazgos radiológicos y reflejarlo en el informe (34). Se pueden dar las siguientes circunstancias:

- El informe es de benignidad y concordante. En estos casos, se recomienda un control por imagen para minimizar la posibilidad de un resultado falso negativo. Si el diagnóstico dado por el patólogo es específico (por ejemplo, fibroadenoma), se recomienda el control al año; si el diagnóstico patológico es inespecífico, como por ejemplo fibrosis del estroma, el control se debe hacer a los seis meses.
- El informe es de malignidad y concordante. El caso se pasa al comité multidisciplinar de tumores de mama para decidir el tratamiento más adecuado.
- El informe es de benignidad y no concordante (Ver figura 13). Los hallazgos radiológicos son sugestivos de malignidad, por lo que es recomendable discutir con el patólogo las razones de la discordancia y la revisión conjunta de las imágenes y de las preparaciones anatomopatológicas. Por ejemplo, podría ser necesario hacer radiografías de los bloques de parafina para ver si están incluidas las microcalcificaciones y que el patólogo profundizara en los bloques antes de decidir repetir la biopsia. De persistir las razones de la discordancia, se recomienda repetir la biopsia y obtener mayor volumen de muestra.
- El informe es de malignidad y no concordante. Igualmente, se recomienda discutir el caso con el patólogo. Hay circunstancias que el patólogo debe conocer al analizar las muestras ya que puede encontrarse con serias dificultades, como puede ser una biopsia de una mama de una mujer gestante o una mama radiada.

Figura 13.- Ejemplo discordancia radiopatológica. Microcalcificaciones y distorsión parenquimatosa en cuadrantes externos de la mama derecha (A). En la ecografía se identifican calcificaciones (flecha) y un área hipoecoica mal definida. Se realiza biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía y se comprueba la presencia de calcio en los cilindros (flechas en C). El resultado es fibrosis, no concordante. Se repite la biopsia, con sistema de vacío, guiada por ecografía en la zona donde, tras la primera toma de muestras, se había dejado un clip (flecha en D). El resultado histológico final fue carcinoma ductal in situ grado 2 con necrosis



1.5 CATEGORÍA BI-RADS 4 – SOSPECHOSA: NUESTRO OBJETIVO

1.5.1 Definición y recomendaciones

Esta categoría comprende los hallazgos que creemos tienen una probabilidad de malignidad entre y 2% y un 95%. En ella se incluyen aquellas lesiones que no tienen la apariencia clásica de un cáncer, pero que son suficientemente sospechosas para justificar su estudio anatomopatológico. Así, todas las anomalías clasificadas como BI-RADS 4 deben de ser biopsiadas. En la cuarta edición del sistema BI-RADS, se planteó la subdivisión de esta categoría en tres para los hallazgos mamográficos y ecográficos, pero no para la RM (33):

- Categoría 4a (sospecha baja de malignidad, entre un 3% y un 10%). Tras la biopsia, no se espera un resultado de malignidad. En este grupo se incluyen, por ejemplo un quiste complicado solitario palpable o un probable absceso
- Categoría 4b (sospecha moderada de malignidad, entre un 11% y un 49%). Requiere una correlación radio-patológica cuidadosa. Se clasificarían dentro de este grupo

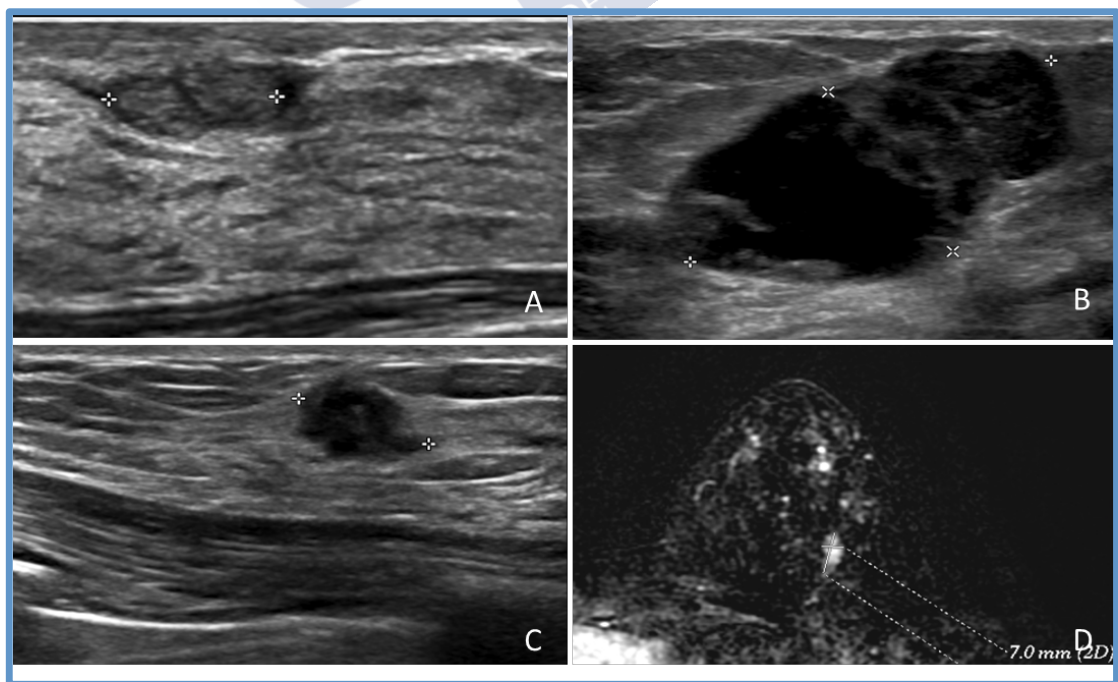
calcificaciones amorfas, asimetrías en desarrollo o un nódulo sólido con margen indistinto.

- Categoría 4c (sospecha alta de malignidad, mayor del 50% pero menor del 94%). Un informe anatomopatológico de lesión benigna no sería concordante. Lesiones en esta categoría serían: Nódulo irregular de nueva aparición o microcalcificaciones lineales finas (Ver figura 14 y TABLA VI).

Tabla VI.- Ejemplo de lesiones categoría 4 (Modificado de: Curso de Experto Universitario en Radiología de la Mama. Editorial Panamericana)

CATEGORÍA 4A	CATEGORÍA 4B	CATEGORÍA 4C
<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo con margen oculto en $\geq 75\%$, sólido y circunscrito en ecografía - Quiste complicado solitario palpable - Probable absceso 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcificaciones amorfas, heterogéneas groseras o pleomórficas finas agrupadas - Asimetría en desarrollo - Nódulo sólido de margen indistinto 	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo de nueva aparición, forma irregular y margen indistinto - Microcalcificaciones lineales finas, agrupadas y de nueva aparición
CATEGORÍA 4 EN RM		
<ul style="list-style-type: none"> - Realce no nodular sospechoso arracimado, luminal o segmentario - Nódulo irregular, con realce interno heterogéneo o en anillo - Foco con cualquier criterio de sospecha morfológico o cinético 		

Figura 14.- Nódulo intraductal, BI-RADS 4a (A). Lesión solidoquística en ecografía, BI-RADS 4b (B). Nódulo palpable de margen irregular, BI-RADS 4c (C). Nódulo irregular en RM, BI-RADS 4 (D)



1.5.2 Repercusión psicológica de un falso positivo en patología mamaria

Son muchas las mujeres que tienen una amiga, una conocida o familiar con cáncer de mama. Personajes de series de televisión o películas padecen esta enfermedad. No es raro leer o escuchar que alguien famoso tiene cáncer de mama. Esto contribuye al desarrollo de preocupación o incluso ansiedad en las pacientes que se someten a cualquier estudio radiológico de la mama, incluso si están asintomáticas. Existen trabajos en la literatura que demuestran la repercusión psicológica de un falso positivo después de una mamografía de cribado (35), mayor en aquellas mujeres a las que se le ha realizado una biopsia (36).

En su práctica clínica habitual, los radiólogos, incluso aquellos con experiencia, dedicados únicamente a la imagen de la mama, clasifican como BI-RADS 4 un porcentaje significativo de las lesiones que encuentran en mamografía o ecografía tanto en mujeres asintomáticas como en aquellas con síntomas. Como ya se ha mencionado, todas ellas se biopsian y muchas tienen un resultado de benignidad. La consecuencia es un número importante de falsos positivos, que implican someter a muchas mujeres a un procedimiento invasivo, con sus posibles efectos adversos, así como la ansiedad y el estrés que todo el proceso conlleva, hasta conocer los resultados definitivos. Por tanto, es importante disponer de herramientas no invasivas que nos permitan incrementar la precisión diagnóstica.

En el departamento de radiodiagnóstico de la Unidad de Mama de nuestra Institución, en el año 2018, se biopsiaron 463 lesiones, un 34% de ellas categorizadas como BI-RADS 4 (159/463). El resultado histológico fue benigno en 95 casos, el 60% y maligno en 64 (40%).

Se ha publicado que el valor predictivo positivo de una lesión categorizada dentro de este grupo mediante mamografía o ecografía está entre el 15,5% y el 51% (37,38).

La capacidad de la RM para diferenciar de un modo no invasivo entre lesiones BI-RADS 4 benignas y malignas también se ha estudiado, y con resultados prometedores, incrementando el valor predictivo positivo de hasta el 73% (39-41). Sin embargo, el empleo de la RM de forma rutinaria en la evaluación de este tipo de hallazgos es muy limitado, debido fundamentalmente a su disponibilidad y su coste. Además, el valor predictivo positivo sigue siendo bajo.

1.6 CARCINOMA DUCTAL IN SITU: UNA LESIÓN FRECUENTEMENTE INCLUIDA EN LA CATEGORÍA BI-RADS 4

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es una proliferación de células epiteliales neoplásicas en la luz de los ductos mamarios, rodeadas por una membrana basal intacta. Su incidencia ha aumentado significativamente desde que comenzó el cribado del cáncer de mama y con el empleo de la mamografía digital. En Estados Unidos, supone entre un 20% y un 30% de los cánceres de mama detectados (42). En Galicia, en el 2017, un 15-19% de los tumores de mama diagnosticados fueron carcinomas in situ. (Tabla VII).

Tabla VII.- Tumores de mama diagnosticados en el programa de cribado de Galicia en 2017 (Modificada de: Datos del Programa de Detección Precoz de Cáncer de mama)

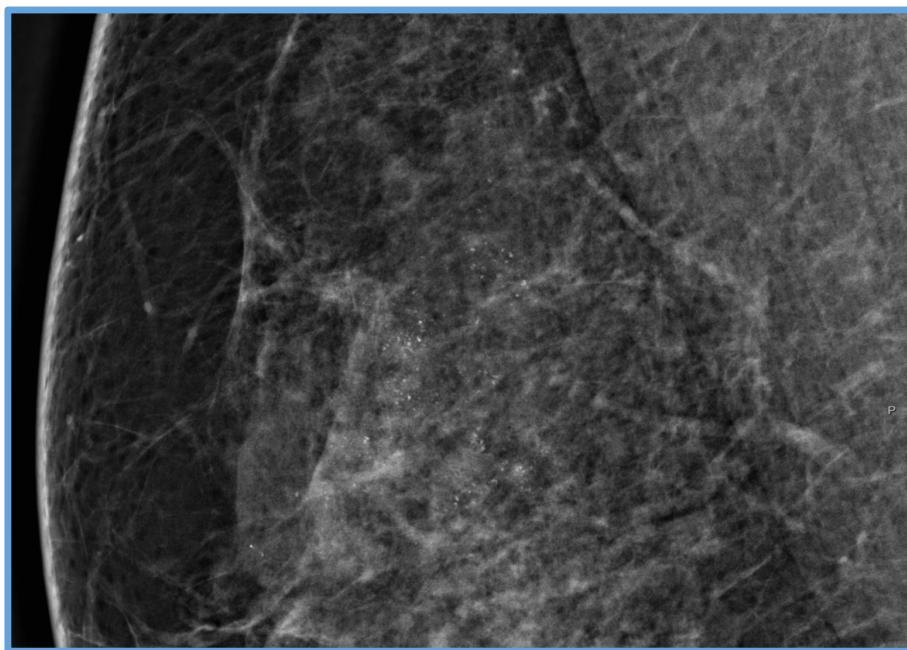
% Cáncer en estadio II y más		% Cáncer invasivo sin afectación ganglionar		% Cáncer invasivo \leq 10 mm		% Tumores in situ	
1ª ronda	Rondas sucesivas	1ª ronda	Rondas sucesivas	1ª ronda	Rondas sucesivas	1ª ronda	Rondas sucesivas
28%	31,4%	68,3%	63,8%	26,2%	31,7%	19%	15%

Hoy en día solamente un 9-19% son sintomáticos (43) y la mayoría de los CDIS, más de un 90%, se diagnostican en estudios de cribado, fundamentalmente mediante mamografía (Ver figura 15), dado que hasta un 75% se presentan como microcalcificaciones (43). Según la quinta edición del sistema BI-RADS (28), las microcalcificaciones han de clasificarse como benignas (BI-RADS 2) o sospechosas (BI-RADS 4 o 5), no se recomienda el seguimiento, es decir, no podemos incluirlas en la categoría BI-RADS 3. La decisión de realizar una biopsia se basa en la impresión del radiólogo una vez ha analizado la morfología y distribución de las calcificaciones. Estas características tienen un valor predictivo limitado y la tasa de falsos positivos tras el análisis anatomopatológico va de un 30% a un 87% (44-47). Aunque existen calcificaciones claramente benignas y claramente malignas, es muy frecuente clasificarlas como BI-RADS 4, lo que supone un porcentaje significativo de los CDIS sean inicialmente incluidos en esta categoría. Según la literatura, entre un 9,3% y un 62,5% de las lesiones BI-RADS 4 resultan ser carcinomas in situ (41,48-49)

El desarrollo de estrategias que permitan, de un modo no invasivo, diferenciar benignidad y malignidad en las anomalías clasificadas como BI-RADS 4, como ya he comentado en el

apartado anterior, supondría también una disminución del número de biopsias innecesarias en las calcificaciones. Sin embargo, en el caso del CDIS sería necesaria una precisión diagnóstica mayor, como se explica a continuación.

Figura 15.- Carcinoma ductal in situ detectado en una mamografía de cribado: microcalcificaciones heterogéneas de distribución segmentaria



1.6.1 El carcinoma ductal in situ es una entidad heterogénea

La inmensa mayoría de los CDIS se tratan, por tanto, nuestro conocimiento de su evolución natural es limitado.

Por un lado, su prevalencia real y la posibilidad de que no sea una lesión agresiva se intuye en estudios de autopsias realizadas a pacientes que murieron por causas distintas al cáncer de mama. Los trabajos en los que el análisis histológico fue más exhaustivo encuentran incidentalmente CDIS en casi un 19% de los casos (50).

Existen en la literatura estudios observacionales basados en CDIS no tratados (51-56), la mayoría porque fueron erróneamente diagnosticados como lesiones benignas, en los que vemos que el porcentaje de tumores in situ que progresan a infiltrante se encuentra entre un 14% y un 53%. (Ver TABLA VIII).

TABLA VIII.- Resumen de las publicaciones sobre la evolución de los carcinomas ductales in situ no tratados

Estudio	CDIS no tratados	Seguimiento (años)	Tumores infiltrantes	
			Número	Porcentaje
Rosen et al (1970)	30 (15*)	1-24	8	53
Betsil et al (1978)	25 (15*)	7-30	7	28
Eusebi et al (1994)	80	1-14	11	14
Collins et al (2005)	13	4-18	6	46
Sanders et al (2015)	45	1-47	16	35
Maxwell et al (2018)	89	1-15	27	30

* Casos con seguimiento. CDIS= carcinoma ductal sin situ

Sin embargo, en la actualidad, el todos los carcinomas ductales in situ se tratan de la misma forma; es decir recibe un tratamiento similar al de los carcinomas en estadios precoces. Este incluye siempre cirugía y, si esta ha sido conservadora, también radioterapia. Aquellas lesiones que expresan receptores de estrógenos reciben asimismo tratamiento hormonal adyuvante. Lo que se pretende con estas estrategias terapéuticas es prevenir el desarrollo de un tumor infiltrante.

No obstante, trabajos retrospectivos con cohortes de miles de casos de CDIS que recibieron tratamiento concluyen que prevenir la recidiva invasiva, con radioterapia o con mastectomía, no disminuye la mortalidad por cáncer de mama en estos pacientes (57-61).

Sagara y sus colaboradores (62) publicaron el resultado del seguimiento de más de 55.000 CDIS procedentes de la base de datos SEER. De ellos, 1169,2% no fueron resecados. Según sus resultados, tras una mediana de seguimiento de 6 años, la supervivencia de las mujeres operadas y no operadas por CDIS de bajo grado es prácticamente la misma. No observaron los mismos resultados en los casos de alto grado.

Narod y sus colaboradores (57), en su revisión, concluyen que el CDIS tiene una mortalidad a 20 años del 3,3% (IC 95%: 3,0-3,6%). Tras el análisis de más de 100.000 casos, muestran que la mayoría de las mujeres muertas por un tumor de mama no experimentaron recidiva infiltrante.

Además, se ha demostrado que hasta un 25% de los pacientes con carcinoma in situ tienen células tumorales circulantes y/o en la médula ósea (63,64). Es decir, en teoría, es capaz de metastatizar.

Así, el CDIS en sí mismo, sin evolucionar, tiene potencial maligno, lo que concuerda con el modelo de progresión paralela de los tumores, según el cual la diseminación metastásica comienza años antes del diagnóstico del tumor primario, en una fase en la que el crecimiento tumoral es clínicamente indetectable (65).

Por lo tanto, tras revisar la literatura, podemos concluir que el carcinoma ductal in situ es una entidad heterogénea y probablemente se denominan de la misma forma lesiones con comportamiento muy diferente. Estamos tratando del mismo modo CDIS con capacidad para metastatizar, y que deberían ser abordados como una enfermedad sistémica desde su diagnóstico; y carcinomas in situ indolentes, que nunca van a progresar a infiltrantes. El problema reside en que todavía no podemos diferenciar ambas entidades. Este es nuestro reto.

1.6.2 Evaluación de la probabilidad de recidiva tras el tratamiento de los carcinomas ductales in situ

1.6.2.1 Características morfológicas

Para intentar predecir la probabilidad de recaída de los CDIS lo que se emplea de forma más habitual en la literatura son sus características morfológicas. Las lesiones de mayor tamaño (mayores de 2 cm), de alto grado nuclear (66,67), con comedonecrosis y multifocales se asocian con mayor porcentaje de recidivas (68). Recientemente, se ha demostrado que la evaluación de la infiltración tumoral de linfocitos (ITL) puede proporcionar información importante en cuanto al pronóstico de estos tumores. Según los resultados del trabajo publicado por Pruneri y cols, que incluye 1488 pacientes con CDIS, un nivel elevado de ITL en el estroma se asocia de forma significativa con otros indicadores de alto riesgo como subtipos HER-2 positivo o triple negativo (69). Otro estudio sugiere que las características del infiltrado linfoide de los tumores se asocia con mayor probabilidad de recidiva local o metastásica (70). Se ha evaluado también la densidad de microvascularización en el estroma adyacente al CDIS como biomarcador de recaída; no obstante, los resultados de los estudios publicados son contradictorios (71,72).

De todos estos indicadores, el más empleado es el grado nuclear. Sin embargo, existe una limitación importante en su uso como predictor del pronóstico del CDIS, pues existe poca concordancia entre patólogos a la hora de precisar si un tumor es de bajo grado (73).

1.6.2.2 Estado de los bordes tras la cirugía

Existe evidencia de que un margen afectado, definido como CDIS en contacto con la tinta china, es un indicador de mayor probabilidad de recurrencia (74). La radioterapia disminuye, pero no anula, este riesgo, por lo que en estos casos es necesaria la reintervención.

1.6.2.3 Marcadores inmunohistoquímicos

La mayoría de los estudios que evalúan el potencial de las características inmunohistoquímicas (IHQ) de los CDIS para predecir su pronóstico tienen un impacto limitado debido a su tamaño muestral o a que incluyen lesiones con componente infiltrante. Además, existen diferencias en su diseño que dificultan su comparación.

Entre un 49% y un 96,6% de los CDIS expresan receptores de estrógenos (RE) (75). Los ensayos clínicos UK/ANZ y NSABP B-24 concluyen que el estado de los receptores de estrógenos es un biomarcador débil de recidiva local y fuerte de la respuesta al tratamiento hormonal con la finalidad de reducir esa recaída (76).

En cuanto a los receptores de progesterona (RP), son únicamente estudios aislados los que han mostrado asociación significativa entre su expresión y la probabilidad de recurrencia (77).

Hasta un 81% de los CDIS expresan receptores de andrógenos (78). Los trabajos publicados arrojan resultados contradictorios en cuanto a su valor pronóstico (79,80).

Un índice de proliferación alto, medido con Ki-67, ha demostrado su relación con la probabilidad de recaída tanto in situ como infiltrante en un metaanálisis reciente (81). Balleine et al (82) encontraron que combinando el grado nuclear y el ki-67 es posible clasificar correctamente al CDIS en grupos en cuanto a su pronóstico. Sin embargo, desafortunadamente, no existen métodos estandarizados, ni valores de corte específicos, lo que limita el empleo de este biomarcador en la práctica clínica (83).

La expresión de HER2 (receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano) se asocia con tasas más elevadas de recidiva local (84) y, según un estudio en 141 pacientes tratados

solamente con cirugía, con una recaída más precoz (85). Además, se relaciona con una mayor probabilidad de recidiva local no infiltrante y menor de recidiva infiltrante (86,87).

Al igual que los tumores invasivos, los carcinomas in situ, según los datos de inmunohistoquímica, se clasifican en:

- Luminal A: Receptores hormonales (RH) positivos, HER2 negativo y Ki67 bajo
- Luminal B: Receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona y HER 2 positivo o negativo; Ki 67 normalmente alto
- HER2 positivo: Receptores hormonales negativos, HER2 positivo
- Triple negativo (TN): Receptores hormonales negativos, HER2 negativo

Se ha evaluado también el valor pronóstico de la combinación de estos marcadores, concluyendo que los CDIS luminal B, Her2 positivo y triple negativo tienen una mayor probabilidad de recurrencia que los luminal A (88).

Actualmente también se están estudiando nuevos biomarcadores inmunohistoquímicos con resultados prometedores. La detección de la proteína p53 parece que se relaciona con la presencia de mutaciones TP53, que a su vez se asocia con la amplificación de HER2 (89). Además, se ha encontrado que la expresión de la proteína p53 es predictor de recidiva (90). También podría serlo, según algunos estudios, la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (91). De acuerdo con algunos trabajos, la expresión de COX-2 se asocia con los valores de SUV en los pacientes con tumores de pulmón (92). Es posible que esto sea cierto también en los cánceres de mama y, en un futuro, la imagen metabólica nos permita determinar estos parámetros de una forma no invasiva.

Como conclusión, podemos afirmar que el único biomarcador que se debe emplear en la práctica clínica habitual es la expresión de receptores de estrógenos en aquellas pacientes candidatas a hormonoterapia adyuvante.

1.6.2.4 Oncotype DX

El Oncotype DX es una plataforma genómica que incluye siete genes relacionados con el cáncer (Ki-67, AURKA/STK15, BIRC5/survivin, CCNB1, MUBL2, PGR y GSM1) y cinco genes de referencia (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS y TFRC). Es, hasta el momento, el único test genético clínicamente validado y comercializado para los tumores in situ y pretende cuantificar la probabilidad de recaída local o infiltrante a 10 años tras el diagnóstico de CDIS operado, sin recibir radioterapia. Para ello, se basa en una puntuación

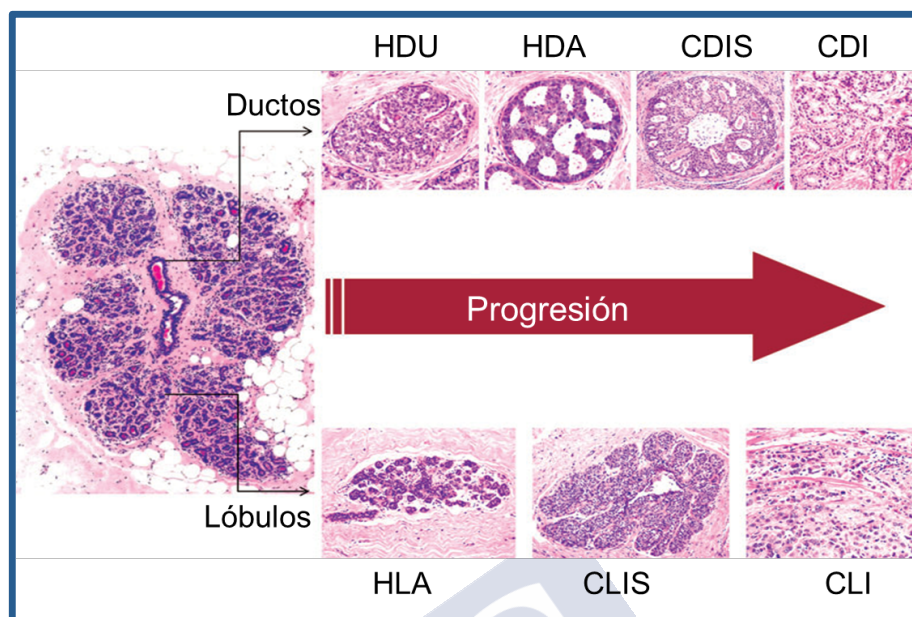
(*DCIS Score*) que va del cero al 100 y clasifica los tumores in situ en 3 grupos: bajo riesgo (puntuación <39), riesgo intermedio (puntuación 39-54) y riesgo alto (puntuación ≥ 55). Su empleo podría ser útil a los pacientes y a sus médicos para tomar decisiones terapéuticas. Dado que lleva poco tiempo en el mercado y su disponibilidad es limitada debido a su coste, la experiencia sobre su utilidad clínica es aún insuficiente. Actualmente existen estudios en marcha (93). Por otro lado, no se han desarrollado algoritmos que combinen los resultados del Oncotype Dx con otros factores pronósticos como la edad, el tamaño tumoral, la presencia de comedonecrosis...

1.6.3 Progresión del carcinoma ductal in situ

El carcinoma ductal in situ es considerado un precursor no obligado de carcinoma infiltrante, puesto que se incluye entre las lesiones que aumentan la probabilidad de cáncer de mama.

La progresión de in situ a infiltrante es un fenómeno biológico complejo del que aún queda mucho por saber. En los años 70, Wellings y sus colaboradores demostraron que la mayoría de las lesiones preinvasivas de la mama se originan en la unidad terminal ductolobulillar (94). En un principio, en la mama, se adoptó la misma teoría que propuso Volgstein para el cáncer colorrectal (95), según la cual las células epiteliales normales de las unidades ductolobulillares se transforman y dan lugar a precursores morfológicamente identificables, fundamentalmente hiperplasia ductal usual, que progresarán a hiperplasia ductal atípica y posteriormente a CDIS de bajo grado. En este punto, las células neoplásicas adquieren alteraciones genéticas y/o epigenéticas con la consecuente evolución a tumor infiltrante o a CDIS de alto grado primero y tumor infiltrante después (Ver figura 16). Hoy se sabe que este modelo es excesivamente simple.

Figura 16.- Modelo de progresión tumoral propuesto inicialmente (Modificado de: 115)

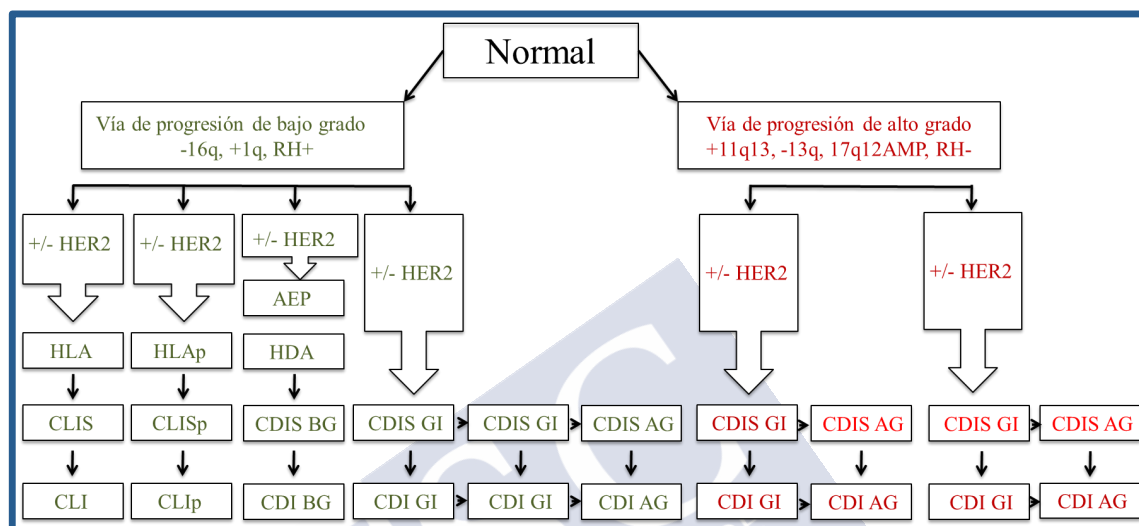


HDU= Hiperplasia ductal usual; HDA= Hiperplasia ductal atípica; CDIS= Carcinoma ductal in situ; CDI= carcinoma ductal infiltrante; HLA= hiperplasia lobulillar atípica; CLIS= carcinoma lobulillar in situ; CLI= carcinoma lobulillar infiltrante

Estudios de hibridación genómica comparada y perfiles de expresión génica basados en microarrays realizados con el ADN y el ARN extraído de lesiones precursoras del cáncer de mama han puesto en entredicho la validez de la explicación del progresión tumoral inicialmente propuesta. En estos estudios se observan similitudes genéticas y moleculares entre los tumores in situ y los infiltrantes, y más entre aquellos con el mismo grado histológico. Los tumores de bajo grado son normalmente diplodes o casi y con frecuencia presentan deleciones en el brazo largo del cromosoma 16 (16q), las cuales aparecen en más de un 80% de los casos. Por otro lado, los cánceres de alto grado tienen cariotipos más complejos, usualmente son aneuploides y albergan múltiples amplificaciones; sin embargo, deleciones del 16q aparecen en menos de un 30% de los casos. Estos hallazgos conducen a la teoría de que la progresión de in situ a infiltrante es el resultado del acúmulo de alteraciones genéticas que ocurren por dos vías paralelas: la de bajo grado y la de alto grado (96-98) (Ver figura 17). En la primera, la transformación en carcinoma infiltrante ocurre de forma escalonada, a través de hiperplasia primero y carcinoma in situ posteriormente, siendo esta fase de in situ prolongada (99). En la serie más larga publicada de CDIS no tratados, que incluye 89 casos, Maxwell y sus colaboradores (56) concluyen que la probabilidad de

progresión de los in situ de bajo grado es menor y cuando sucede es más lenta que en los CDIS de alto grado.

Figura 17.- La progresión de in situ a infiltrante es el resultado del acúmulo de alteraciones genéticas que ocurren por dos vías paralelas: la de bajo grado y la de alto grado (Modificado de : 98)



HER2= Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; HLA= hiperplasia lobulillar atípica; CLIS= carcinoma lobulillar in situ; CLI= carcinoma lobulillar infiltrante; HLAp= hiperplasia lobulillar atípica pleomórfica; CLISp= carcinoma lobulillar in situ pleomórfico; CLIp= carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico; AEP= Atipia epitelial plana; HDA= Hiperplasia ductal atípica; CDIS= Carcinoma ductal in situ; CDI= carcinoma ductal infiltrante; BG= bajo grado; GI= grado intermedio; AG= alto grado

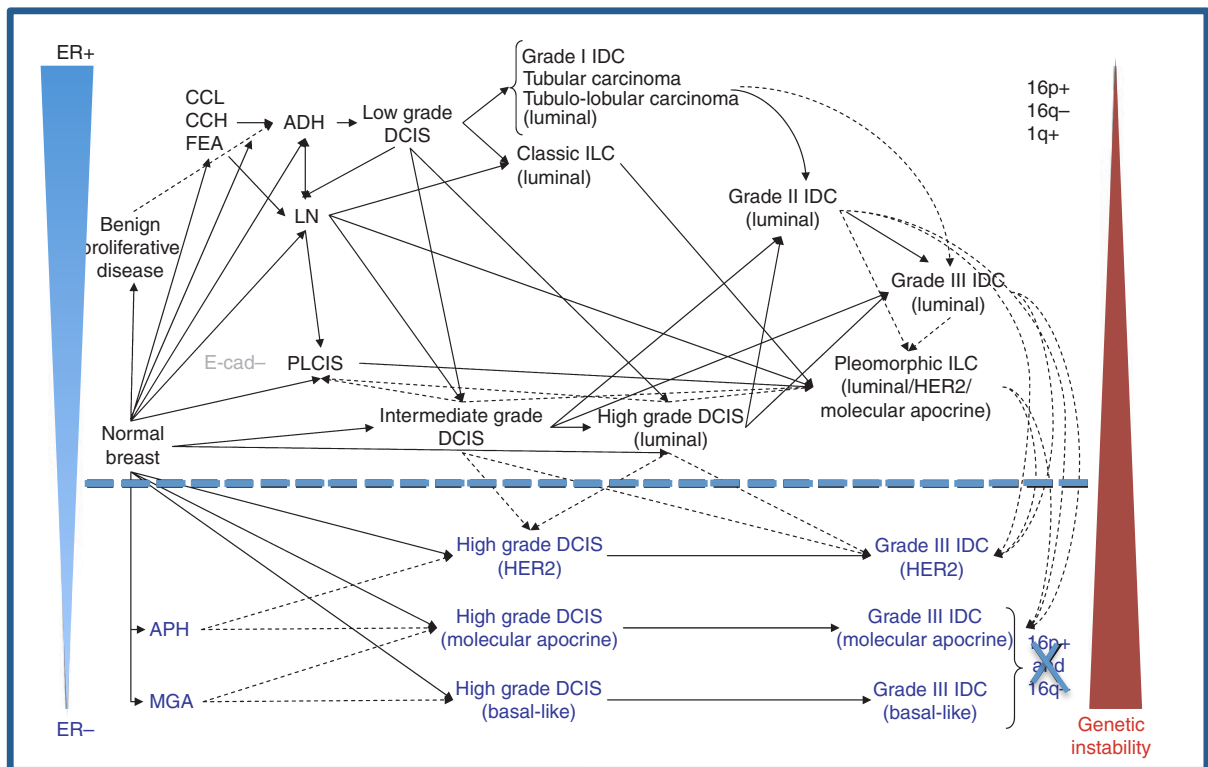
La influencia del grado histológico en la biología del cáncer ha sido confirmada en diferentes estudios genéticos (100,101); no obstante, el cáncer de mama puede asimismo dividirse en dos grupos basándose en la expresión de receptores de estrógenos y de los genes reguladores relacionados con estos receptores (6,102), pues los RE y la activación de la vía RE también juega un papel importante en la progresión del cáncer de mama.

Las conclusiones de diferentes estudios observacionales y moleculares han llevado a la creación del término “familia de neoplasias de bajo grado” para referirse a las lesiones caracterizadas por bajo grado nuclear, expresión de receptores hormonales, ausencia de amplificación del HER2 y alteraciones genéticas propias de los tumores de mama de bajo grado (103,104). En este grupo se engloba la hiperplasia de células columnares (HCC), la atipia epitelial plana (AEP), la hiperplasia ductal y lobulillar atípica (HDA, HLA) y el carcinoma ductal y lobulillar in situ (CLIS).

Como se ha explicado, los análisis genéticos han demostrado que los CDIS y los tumores infiltrantes tienen un perfil genético similar cuando se dividen según su grado histológico y la expresión de RE. Sin embargo, los estudios genéticos no han demostrado alteraciones presentes únicamente en los carcinomas invasivos y que sean, por tanto, las responsables de la progresión de in situ a invasivo. Por eso, se cree que esa evolución no está necesariamente determinada por anomalías genéticas específicas o sus consecuencias en el perfil genético. Existe evidencia de que alteraciones epigenéticas pueden contribuir en la progresión del cáncer de mama silenciando genes supresores de tumores (105,106). Además, también son importantes los cambios en el microambiente tumoral. Hu y sus colaboradores (107) sugieren que cambios epigenéticos observados en el estroma, similares a lo que ocurren en las células epiteliales tumorales, son también diferentes según el subtipo tumoral, poniendo de manifiesto una evolución paralela de ambos tejidos. Existe también la hipótesis de que las células mioepiteliales de los CDIS son fenotípicamente aberrantes, carecen de sus marcadores de diferenciación y de su capacidad para inhibir el crecimiento tumoral (108,109).

Basándose en los datos expuestos, López-García y sus colaboradores (110) han propuesto un modelo de progresión de cáncer de mama donde las dos vías principales de evolución se definen por la expresión de RE y sus genes reguladores. Según este modelo, hasta un 50% de los tumores luminales grado III, con RE positivos pueden originarse de carcinomas luminales grado I, con RE positivos por la adquisición de inestabilidad genética y la adquisición de eventos genéticos estocásticos. Sin embargo, un porcentaje significativo de los tumores luminales de alto grado con RE positivo aparecen de novo (sin pasar por una fase de bajo grado). La progresión de un carcinoma luminal grado I con RE positivos a HER 2 o triple negativo es un fenómeno biológico muy infrecuente. Además, al contrario que los HER 2 y los TN que normalmente son grado 3, dentro de los tumores luminales encontramos lesiones grado I, II y III. El grupo de las lesiones que expresan receptores de estrógenos engloba a la mayoría de los precursores y varios tumores infiltrantes (Ver figura 18).

Figura 18.- Modelo de progresión de cáncer de mama donde las dos vías principales de evolución se definen por la expresión de receptores de estrógenos y sus genes reguladores. Según este modelo, hasta un 50% de los tumores luminales grado III pueden originarse de carcinomas luminales grado I por la adquisición de inestabilidad genética y la adquisición de eventos genéticos estocásticos. Sin embargo, un porcentaje significativo de los tumores luminales de alto grado aparecen de novo. La progresión de un carcinoma luminal grado I con RE positivos a HER 2 o triple negativo es un fenómeno biológico muy infrecuente (Modificado de: 110)



ER= Receptor de estrógenos; HER2= Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; CCL= lesión de células columnares; CCH= hiperplasia de células columnares; FEA= Atipia epitelial plana; LN= neoplasia lobulillar; PLCIS= carcinoma lobulillar in situ pleomórfico; ILC= carcinoma lobulillar infiltrante; ADH= Hiperplasia ductal atípica; DCIS= Carcinoma ductal in situ; IDC= carcinoma ductal infiltrante; APH= hiperplasia apocrina atípica; MGA= adenosis microglandular

1.6.4 El carcinoma ductal in situ de bajo riesgo

Como se ha mencionado previamente, los esfuerzos de la investigación van dirigidos a predecir la probabilidad de recaída. Pero, quizás, sería más o tan interesante poder prever qué grupo de CDIS tiene capacidad para metastatizar o progresar a tumor infiltrante agresivo y cuál permanecerá estable a lo largo de la vida de la paciente o, si evoluciona, lo hará lentamente y a un cáncer de bajo grado. Lamentablemente, esto no es todavía posible.

Sin embargo, actualmente existen cuatro ensayos clínicos en marcha que, basándose en los conocimientos y estudios disponibles, tratan de demostrar que los carcinomas in situ que se podrían incluir en esa “familia de neoplasias de bajo riesgo” son candidatos a un manejo conservador mediante seguimiento activo, con una supervivencia libre de tumor infiltrante igual a la de los tumores tratados de forma convencional, con cirugía, radioterapia u hormonoterapia (111-113).

Existen ligeras diferencias entre ellos, pero, globalmente, consideran CDIS de bajo riesgo aquellos de grado 1 y 2, con RE positivos, HER2 negativos, sin microinvasión; diagnosticados en mujeres mayores de 40 años, asintomáticas, que se manifiestan únicamente como calcificaciones en una mamografía de cribado. El diagnóstico debe realizarse tras biopsia asistida por vacío o quirúrgica. Solo uno de ellos incluye casos evaluados con biopsia con aguja gruesa. Únicamente el estudio que se lleva a cabo en el Reino Unido incluye la revisión centralizada y en tiempo real de las muestras anatomopatológicas por un grupo de patólogos expertos en carcinoma in situ, para evitar errores por la poca concordancia que existe entre los patólogos a la hora de diagnosticar un CDIS de bajo grado (Ver TABLA IX).

TABLA IX.- Ensayos clínicos en marcha tratan de demostrar que los CDIS de bajo riesgo son candidatos a seguimiento activo

ESTUDIO	LORD	LORIS	COMET	LARRIKIN
Localización	Europa	Reino Unido	EEUU	Australia
Criterios de inclusión	Mujeres ≥ 45 años con CDIS puro de bajo grado basado en BAV representativas (al menos 6) de calcificaciones unilaterales de cualquier tamaño detectadas en mamografía de cribado	Mujeres ≥ 46 años asintomáticas con CDIS puro de grado 1 y 2 basado en BAV de calcificaciones uni- o bilaterales de cualquier tamaño detectadas en mamografía de cribado	Mujeres ≥ 40 años asintomáticas con CDIS puro de bajo riesgo (RE y/o RP + y HER2-, grado 1 y 2), sin masa asociada, basado en BAV o biopsia quirúrgica	Mujeres ≥ 55 años asintomáticas con CDIS puro de bajo riesgo (grado 1 y 2) basado en BAG, BAV o biopsias quirúrgicas de calcificaciones uni- o bilaterales unifocales, de hasta 20 mm detectadas en mamografía de cribado
Criterios de exclusión	Antecedentes personales de cáncer de mama Mutación BRCA 1 ó 2 CDIS bilateral Carcinoma infiltrante sincrónico contralateral CLIS, enfermedad de Paget o carcinoma invasivo en la muestra	Antecedentes de cáncer de mama Carcinoma infiltrante o CDIS sincrónico ipsilateral Alto riesgo de cáncer de mama	No conocidos	Antecedentes de cáncer de mama Cáncer de mama sincrónico Antecedente de CDIS ipsilateral Enfermedad de Paget CLIS Embarazo/lactancia Mutación BRCA 1 ó 2
Revisión anatomopatológica centralizada	NO	SÍ	No conocido	NO
Intervención	Aleatorización tratamiento estándar y seguimiento activo Mamografía anual durante 10 años	Aleatorización tratamiento estándar y seguimiento activo sin hormonoterapia Mamografía anual durante 10 años	Aleatorización tratamiento estándar y seguimiento activo (con o sin hormonoterapia) Mamografía bianual durante 5 años	Aleatorización tratamiento estándar (cirugía +/- RT) y seguimiento activo (con o sin hormonoterapia) Mamografía anual y exploración clínica durante 10 años
Objetivo	Porcentaje libre de tumor infiltrante ipsilateral a 5 y 10 años	Supervivencia libre de tumor infiltrante ipsilateral a 5 y 10 años	Tasa de carcinomas infiltrantes en la mama afectada a 2 y 5 años	Supervivencia libre de tumor infiltrante ipsilateral a 5 y 10 años
Tamaño muestral	120	932	1189	550

Según la literatura, hasta un 50% de los CDIS diagnosticados son de grado 1 o 2 (99,114). Si estos estudios logran demostrar que es suficiente con vigilarlos, se evitaría la cirugía y la radioterapia, con sus implicaciones y complicaciones, en un número importante de pacientes.

No obstante, algunos autores, consideran peligrosa la estrategia que proponen estos ensayos clínicos, dado que se han publicado tasas de infraestimación de hasta un 24% en CDIS que cumplen los criterios de inclusión de estos ensayos clínicos (Ver TABLA X) (115-119).

TABLA X.- Resumen de los estudios que ponen de manifiesto el grado de infraestimación de los carcinomas in situ que cumplen criterios de inclusión en los estudio LORD, LORIS, COMET

	Año de publicación	Criterios de inclusión	Tamaño muestral N	Infraestimación N (%)	Infraestimación según el grado nuclear N (%)
Soumian et al	2013	LORIS	31	0 (0)	0 (0)
Pilewskie et al	2016	LORIS	296	58 (20)	Grado 1: 4 (8) Grado 2: 54 (22)
Grimm et al	2017	LORIS	74	5 (7)	Grado 1: 1 (8) Grado 2: 4 (7)
		LORD	10	1(10)	Grado 1: 1 (10)
		COMET	81	5(6)	Grado 1: 1 (8) Grado 2: 4 (6)
Jakub et al	2017	LORIS	241	16 (7)	No mencionado
Patel et al	2018	LORIS	25	6 (24)	No mencionado
		COMET	23	5 (22)	No mencionado

1.6.5 Capacidad de las pruebas de imagen para identificar el carcinoma ductal in situ de bajo riesgo

1.6.5.1 Mamografía / Tomosíntesis

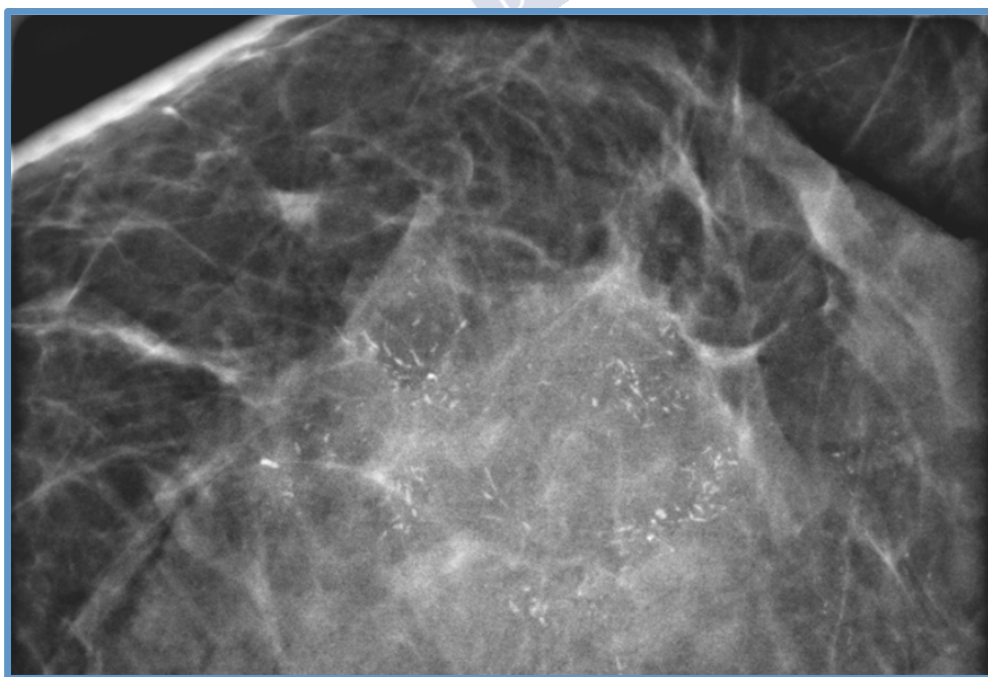
El CDIS se presenta en mamografía normalmente como calcificaciones, que aparecen en aproximadamente el 50-75 % de los casos (120). En hasta un 23% de los casos se visualiza una masa o una asimetría asociada y en estos casos es más probable que la lesión sea de alto grado (121).

Varios estudios han intentado asociar la morfología y la distribución de las microcalcificaciones con el grado nuclear del CDIS (122,123). Sin embargo, en la mayoría de

los casos las características de las calcificaciones se solapan entre los diferentes tipos de CDIS y también con lesiones benignas como la adenosis esclerosante o la hiperplasia ductal atípica. Por tanto, mediante el análisis de la morfología o distribución de las calcificaciones en mamografía o tomosíntesis no es posible diferenciar de forma fiable un CDIS de alto grado de uno grado 1 o 2 sin necrosis. Una excepción son las microcalcificaciones finas lineales o finas lineales ramificadas (Ver figura 19), que se han relacionado con in situ con comedonecrosis o de alto grado nuclear (124).

La mamografía puede ser útil para disminuir la infraestimación. Ni los ensayos clínicos en marcha, ni los trabajos que los critican hacen hincapié en la correlación radiopatológica. Quizá, como hoy en día todos los carcinoma in situ, independientemente de su grado nuclear, se operan, los radiólogos no solemos repetir la biopsia ante un diagnóstico anatomopatológico de CDIS. Sin embargo, el resultado histológico de in situ grado 1 no es concordante con microcalcificaciones lineales finas o con calcificaciones con masa asociada. En estos casos si se realiza una nueva toma de muestras para biopsia en una zona distinta o una BAV si se ha realizado BAG en un primer momento probablemente reduciría la probabilidad que en la cirugía aparezca una lesión de alto grado o incluso un tumor infiltrante.

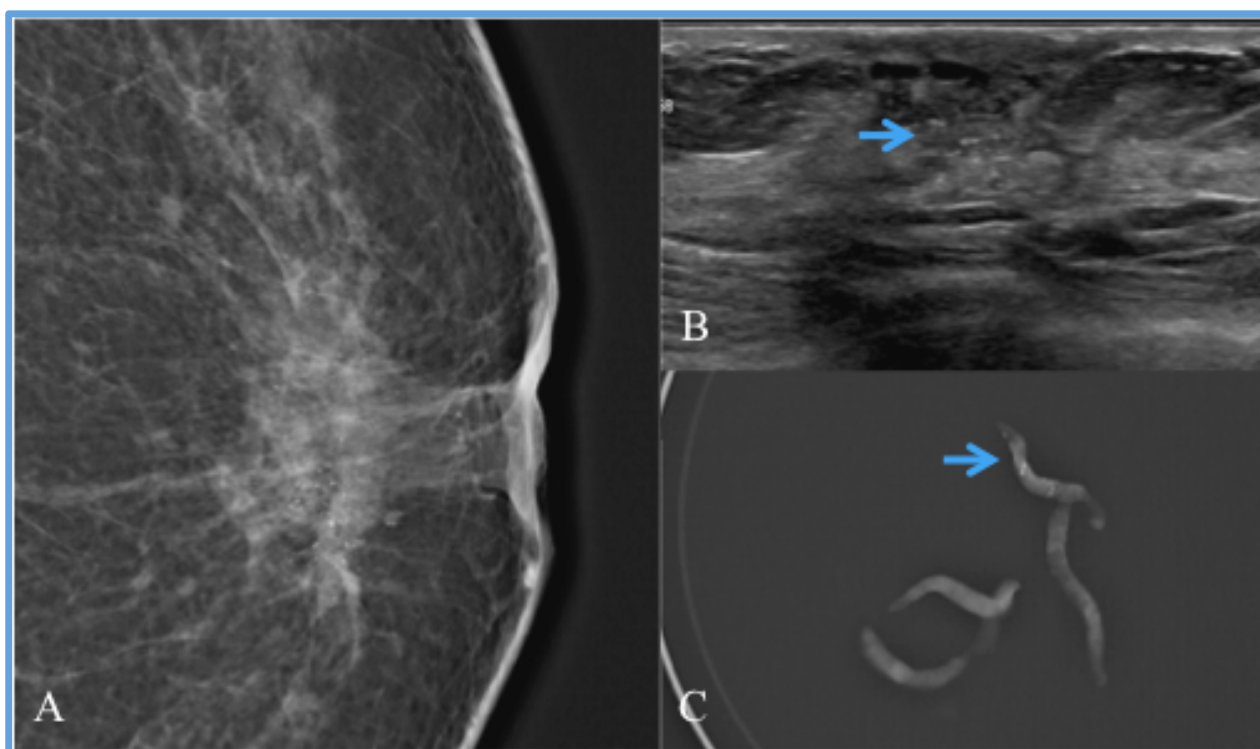
Figura 19.- Microcalcificaciones lineales finas ramificadas como manifestación de un carcinoma ductal in situ grado 3



1.6.5.2 Ecografía

Las pacientes candidatas a seguimiento activo no deberían tener hallazgos ecográficos. Se ha publicado que aquellas calcificaciones visibles mediante ecografía se asocian a tumores de alto grado (125,126) (Ver figura 20).

Figura 20.- Microcalcificaciones BI/RADS 4c retroareolares en la mama izquierda (A) que se ven en la ecografía (B), por lo que se biopsian empleando esa técnica como guía. Se comprueba la presencia de calcificaciones en los cilindros (C). El resultado histológico fue carcinoma ductal in situ de alto grado



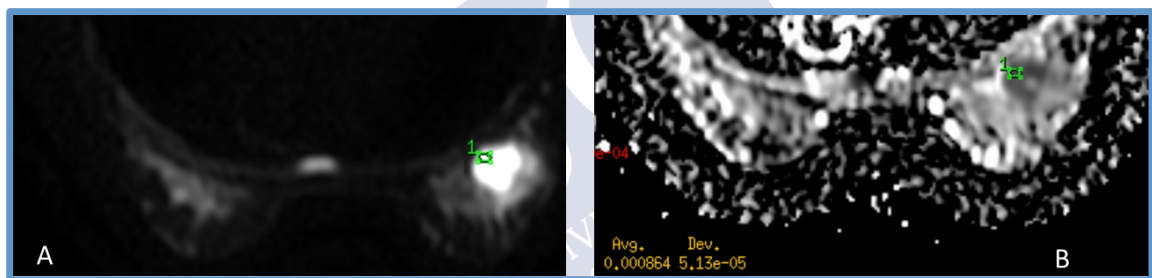
1.6.5.3 Resonancia magnética

En RM, el hallazgo más frecuente (60-80%) en casos de CDIS es el realce no masa segmentario o lineal con patrón en empedrado (127,128). No obstante, este tipo de lesión no es, en absoluto, específica de los tumores in situ, y puede aparecer en lesiones proliferativas benignas, tumores infiltrantes o incluso corresponder a realce de fondo asimétrico del tejido fibroglandular normal.

En relación a la mamografía y la ecografía, la RM aporta más información acerca de las lesiones. Refleja características biológicas como la vascular o la permeabilidad, la celularidad

y la integridad de las membranas celulares. Mediante secuencias dinámicas tras la administración de contraste, con resolución temporal alta, es posible evaluar la vascularización de las lesiones y su diferencia con el parénquima sano. Como ya se ha mencionado, mediante las secuencias de difusión se obtiene información acerca de la densidad celular y la integridad de las membranas de las células de las lesiones. Se ha planteado la hipótesis de que, dado que la mayoría de las neoplasias malignas de mama tienen una alta densidad celular y membranas celulares intactas, muchas neoplasias malignas demuestran una difusión del agua reducida en comparación con el tejido normal o patologías benignas, lo que se puede cuantificar midiendo el coeficiente de difusión aparente (CDA) (129,130) (Ver figura 21).

Figura 21.- Es posible que los valores de coeficiente de atenuación (C) aparente calculados a partir de la secuencia potenciada en difusión (B) ayuden a identificar los carcinomas ductales in situ de bajo grado



Empleando estos parámetros, ha habido varios intentos de identificar marcadores en RM capaces de identificar CDIS de bajo riesgo. Según la literatura, el análisis del realce de las lesiones no es suficiente, al menos por sí solo (131). En cuanto a la difusión, los resultados son más prometedores. Aunque algunos estudios dicen que los valores de ADC pueden diferenciar entre CDIS puro y aquel con microinvasión, pero no entre grados de DCIS (132); otros más recientes concluyen que sí es posible identificar tumores in situ de bajo riesgo (133,134).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



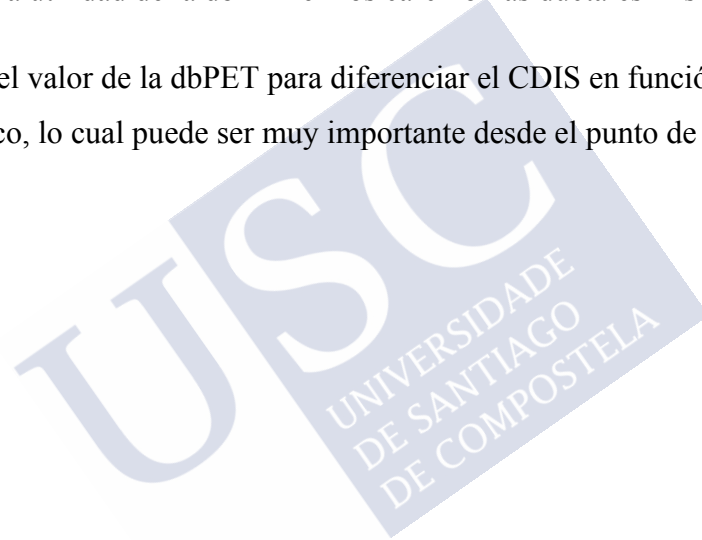
2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Habitualmente, los radiólogos empleamos la combinación de los hallazgos mamográficos y ecográficos para incluir las lesiones mamarias dentro de una categoría BI-RADS. Un porcentaje significativo de las mismas no tienen la apariencia típica de una neoplasia, pero tampoco es posible clasificarlas como benignas: son las anomalías BI-RADS 4, que requieren un estudio histológico. Sin embargo, el resultado de este es de benignidad muchas veces, es decir, muchos de estos hallazgos constituyen un falso positivo. La biopsia en sí misma apenas se asocia a complicaciones, pero el problema fundamental reside en la ansiedad y la preocupación que genera en la paciente el someterse a un procedimiento invasivo y la espera hasta conocer los resultados. Diversos trabajos han demostrado que la RM puede aumentar el valor predictivo positivo, pero no lo suficiente. El papel de las exploraciones de Medicina Nuclear aún no ha sido evaluado; sin embargo, el disponer de una herramienta no invasiva capaz de diferenciar entre benignidad y malignidad en las lesiones clasificadas como BI-RADS 4 mediante las técnicas convencionales disminuiría los falsos positivos reduciendo el consumo de recursos, dado que no sería necesario el análisis anatomopatológico, y también incidiría en la morbilidad de las pacientes, sobre todo en lo que se refiere a las repercusiones psicológicas.

Por otro lado, en la actualidad, entre los profesionales dedicados a la patología mamaria, el carcinoma ductal in situ es objeto de debate y controversia. De acuerdo con la literatura, el CDIS constituye una entidad heterogénea, en la que se incluyen lesiones no agresivas, que no progresarán a un tumor infiltrante y, si lo hacen, ese será de bajo grado. Existen ensayos clínicos en marcha que pretenden demostrar que los CDIS de bajo grado diagnosticados tras biopsia y detectados en mujeres asintomáticas son candidatos a manejo conservador (mediante seguimiento activo), con una supervivencia libre de carcinoma invasivo igual que aquellos que son sometidos a cirugía y radioterapia (el tratamiento habitual hoy en día). Sin embargo, se han publicado tasas de infraestimación de hasta un 20% tras el estudio histológico de las lesiones con resultado de tumor in situ de bajo grado. Hasta el momento, ninguna técnica de imagen ha demostrado ser capaz de diferenciar entre CDIS indolente y potencialmente agresivo.

Nuestra experiencia profesional en el campo de la patología mamaria, unido a la posibilidad de utilizar una PET dedicada a la mama, que ofrece una información molecular (consumo de glucosa), nos indujo a realizar el presente trabajo, cuyos objetivos fueron los siguientes:

1. Evaluar la capacidad diagnóstica de la RM y de la dbPET en las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 en la mamografía y/o ecografía.
2. Determinar si la RM o la dbPET permiten evitar o reducir la realización de biopsia en estas lesiones.
3. Analizar la utilidad de la dbPET en los carcinomas ductales in situ (CDIS).
4. Conocer el valor de la dbPET para diferenciar el CDIS en función de su grado histológico, lo cual puede ser muy importante desde el punto de vista clínico.





MATERIAL Y MÉTODOS



3 MATERIAL Y METODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de pruebas diagnósticas, transversal, con la finalidad de generar hipótesis, sin afán de extrapolar los resultados a una población. Consta de una parte prospectiva que incluye a pacientes a las que se les realizó una PET específica de mama para valorar una lesión clasificada como BI-RADS 4 mediante mamografía o ecografía y otra retrospectiva con pacientes intervenidas por un CDIS puro y sometidas a una dbPET antes de la biopsia y la cirugía de la lesión.

3.2 SELECCIÓN DE LAS PACIENTES

El Comité de Ética de Galicia aprobó la realización de esta investigación (Código de promotor: LGL-MAM-2016-01) [Ver ANEXO 3 y 4].

Todas las pacientes que se incluyeron en la parte prospectiva del trabajo firmaron un consentimiento después de que uno de los investigadores les explicara los objetivos del estudio y los riesgos y beneficios de su participación en él [Ver ANEXO 5]. Los criterios de inclusión fueron:

- Mujeres consecutivas (lo que minimiza el sesgo de selección) vistas en la Unidad del Mama del Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) entre julio de 2016 y diciembre de 2017 con lesiones de mama categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía y/o ecografía y que aceptaron participar en el estudio.

Se excluyeron del estudio las pacientes:

- Menores de 18 años
- Embarazadas o lactantes
- Aquellas en las que no fue posible realizar RM por claustrofobia, marcapasos....
- Sometidas a biopsia de la lesión objeto de estudio antes de la realización de la RM o la dbPET, con el fin de evitar posibles artefactos secundarios al procedimiento y de que el conocimiento del resultado histológico no influya en la interpretación de las pruebas de imagen.
- Las que recibieron quimioterapia en los 6 meses anteriores al diagnóstico de la lesión de la mama.

Dado que se trata de un estudio descriptivo y teniendo en cuenta el número de biopsias realizadas en nuestro centro y el tiempo de reclutamiento, se determinó un tamaño muestral de 50 pacientes.

En la parte retrospectiva de la investigación se incluyeron las pacientes que participaron en el estudio inicial cuyo diagnóstico postquirúrgico fue CDIS y mujeres evaluadas y tratadas entre enero de 2016 y mayo de 2018 en el Instituto del Cáncer Fudan (Shanghai, China), proporcionados por el dr. Michel Herranz, diagnosticadas de CDIS y sometidas a una dbPET antes de la biopsia y la cirugía, de modo que la interpretación del estudio metabólico no estuvo condicionado por el resultado anatomopatológico. El consentimiento informado en estas pacientes no fue necesario dado que no se modificó el protocolo habitual en su diagnóstico y tratamiento y China aplica una legislación diferente, en la que no es necesaria la el dictamen favorable de un Comité de Ética para la realización de estudios retrospectivos. Se excluyeron del estudio los casos de CDIS con microinvasión y aquellas lesiones que no pudieron ser evaluadas mediante la dbPET por estar en la parte posterior de la mama y por tanto fuera del campo de visión. Asimismo, las pacientes en las que se desconocía algún dato clave para el estudio (datos histológicos, resultado del estudio metabólico) fueron excluidas

3.3 RECOGIDA DE DATOS

3.3.1 Prospectiva

Se registraron los datos demográficos de las pacientes; el motivo de realización del estudio; la densidad mamográfica, los hallazgos en mammografía, ecografía y RM; la categoría BI-RADS según la RM; el SUVmax en los casos con dbPET positiva; el diagnóstico anatomopatológico tras la primera biopsia; la concordancia radiopatológica; el resultado histológico tras la segunda biopsia y tras la cirugía si esta fue necesaria.

3.3.2 Retrospectiva

Se extrajeron de las historias la edad de las pacientes; el tipo histológico y el tamaño patológico del tumor, su grado nuclear, la expresión de receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento HER2; los hallazgos en la dbPET y el SUVmax en los casos de PET positiva; el tipo de cirugía.

3.4 TÉCNICAS DE IMAGEN CONVENCIONAL

A todas las pacientes mayores de 40 años evaluadas en la Unidad de Mama del Hospital Lucus Augusti se les realizó una mamografía digital con las dos proyecciones habituales, craneocaudal y mediolateral oblicua (Mammomat Inspiration, Siemens Healthcare). Cuando fue necesario para una adecuada valoración de los hallazgos, se completó la exploración con proyecciones adicionales. Las mujeres con una anomalía distinta a microcalcificaciones fueron evaluadas también con una ecografía dirigida.

En las pacientes menores de 40 años, la exploración inicial fue una ecografía de mama bilateral.

Las ecografías fueron realizadas por un radiólogo dedicado a la mama, con una sonda lineal de alta resolución espacial, de 12 ó 18 Mhz (Affinity 70G, Philips Healthcare).

Los hallazgos mamográficos y ecográficos fueron descritos y categorizados según la terminología BI-RADS (33) por uno de los tres radiólogos que trabajan en la Unidad de Mama del HULA. Las alteraciones en la mamografía se clasificaron como: microcalcificaciones, masa, distorsión de la arquitectura o densidad asimétrica. En la ecografía se evaluó la forma de las lesiones (oval, redondeada, lobulada o irregular), su orientación (paralela o antiparalela), sus márgenes (circunscritos o no circunscritos), la ecogenicidad (anecoica, hiperecogénica, compleja, hipoeecogénica o isoeecpica), la presenta de componente ductal.....

Los estudios de RM en las pacientes evaluadas en el HULA, se realizaron en una RM de 1,5 Teslas (Signa Excite, General Electric, Healthcare, Milwaukee, WI) con una bobina para mama de 8 canales y con la paciente colocada en decúbito prono y con los brazos por encima de la cabeza. Se empleó el protocolo habitual, que incluyó:

- Localizador multiplanar
- Secuencia potenciada en T1 fast spin-echo sin saturación grasa en plano axial, tiempo de repetición (TR) 400 ms, tiempo de eco (TE) 8 ms, matriz 384x256 mm, grosor de corte de 4 mm e intervalo de 1 mm, campo de visión de 360x360 mm, 2 NEX
- Secuencia STIR (short-tau inversión recovery) en plano axial, en plano axial, TR 4025 ms, TE 59,1 ms, tiempo de inversión (TI) 150 ms, matriz 384x224 mm, grosor de corte de 4 mm e intervalo de 1 mm, campo de visión de 360x360 mm, 1 NEX.
- Secuencia de difusión EPI (spin echo-single shot echo planar image) con saturación grasa (STIR) en plano axial con valores de b de 0 y 700 s/mm², TR 7550 ms, TE 68,5

ms, TI 180 ms, matriz 96x128 mm, grosor de corte de 5 mm e intervalo de 1 mm, campo de visión de 360x360 mm, 1 y 10 NEX.

- Estudio dinámico con secuencias eco de gradiente potenciadas en T1 3D con saturación grasa (SPGR- Fast spoiled gradient-echo), en plano axial, TR 5,1 ms, TE 2,42 ms, matriz 384x288 mm, grosor de corte de 1,8 mm e intervalo de 0 mm, campo de visión 360x360 mm, 0,70 NEX. Se realizó una adquisición sin contraste y siete tras la administración de 0,2 ml/Kg de peso de gadopentato de dimeglumina (Magnevist; Berlex Laboratories, Wayne, NJ, USA) a un flujo de 2ml/s, seguido de 20 ml de suero salino inyectado a la misma velocidad. La resolución temporal fue de 60 segundos.

Las imágenes obtenidas se transfirieron a la estación de trabajo (Advanced Windows version 4.4, General Electric), para el posprocesado. Se generaron imágenes en sustracción y proyecciones de máxima intensidad y se realizaron reconstrucciones multiplanares. El tamaño de las lesiones se midió, en los tres ejes del espacio, en la primera o segunda secuencia del estudio dinámico y se reflejó el mayor. La secuencia potenciada en difusión fue procesada con el software FuncTool, de GE para obtener los mapas de CDA. El valor del CAD se calculó situando varios ROIs en el interior de la lesión y eligiendo el mínimo obtenido. Las curvas de captación se calcularon empleando el mismo software y dibujando varios ROIs en el área de realce. Se clasificaron como tipo 1 (realce persistente que aumenta con el tiempo), tipo 2 (se alcanza una meseta una vez alcanzado el pico de intensidad de señal, 2 ó 3 minutos tras la administración de contraste), o tipo 3 (aumento precoz de la intensidad de señal seguida de lavado rápido del contraste) Se eligió la curva más sospechosa. Según los criterios BI-RADS, se asignó una categoría a cada estudio de RM. Las exploraciones fueron indicadas e informadas por los mismos radiólogos que valoraron las mamografías y realizaron las ecografías. Se consideró una RM negativa, cuando las anomalías detectadas se categorizaron como BI-RADS 1-3 y una RM positiva, cuando se concluyeron en las categorías BI-RADS 4 o 5. Las lesiones detectadas en RM se valoraron mediante una ecografía dirigida.

A todas pacientes valoradas en el Instituto Fudan de Shangai e incluidas en este estudio se les realizó una RM en un equipo de 3 Teslas (Magnetom Skyra, Siemes Healthcare). En todas ellas, el protocolo incluyó el estudio dinámico realizado con secuencias eco de gradiente T1 3D con saturación grasa.

3.5 PET ESPECÍFICA DE MAMA

Antes de la biopsia, a todas las pacientes se les realizó una PET específica de mama (MAMMI, Oncovisión) en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado para esta exploración previamente a la realización de la misma [Ver ANEXO 6]. Durante la exploración, la paciente se colocó en posición prona, con la mama, sin compresión, alojada en el anillo de detectores del equipo. Se puso atención especial que la posición de la paciente fuese la adecuada para incluir también en la imagen la parte más posterior de la mama. La adquisición se realizó 60 minutos tras la inyección de 90-120 MBq de 18F-FDG. Se empleó el programa gratuito OsirixTM (Pixmeo, Suiza) para visualizar y procesar las imágenes obtenidas. Estas fueron evaluadas de forma independiente por dos médicos nucleares, que conocían los hallazgos en las pruebas de imagen convencionales, pero no el resultado anatomopatológico. Se registró el volumen y el tamaño de las lesiones, así como el SUVmax, que se calculó mediante ROIs automáticas con un valor de corte de SUV (al menos dos veces y media más que la media del SUV de fondo), y de forma manual en aquellos casos en lo que la lesión está cerca o parcialmente incluida en el FOV para evitar el efecto borde de la PET. La captación de glucosa de fondo del tejido fibroglandular, se dibujaron al menos tres ROIs en la mama contralateral y en el tejido sano de la ipsilateral. Empleando el programa anteriormente mencionado (OsirixTM), fusionamos las imágenes de la dbPET y la RM para correlacionar los hallazgos de forma precisa (concordancia). El complejo areola-pezón y los bordes de la mama se usaron como referencia para unir las imágenes correctamente. Un médico nuclear y un radiólogo evaluaron las imágenes resultantes conjuntamente, discutieron los hallazgos y llegaron a un consenso.

3.6 ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Todas las lesiones, independientemente del resultado de la dbPET, fueron biopsiadas. La biopsia se realizó con aguja gruesa (BAG) de 11G o 14G obteniendo al menos 4 cores o asistida por vacío (BAV) con aguja de 10G o 7G obteniendo al menos 12 cilindros. Se eligió como guía para la toma de muestras la exploración radiológica que permitía localizar y acceder a la lesión de forma más fiable y segura. En el caso de lesión pequeña o exéresis completa de la misma se dejó un clip en el lecho de la biopsia.

La única información de la que disponían los patólogos era de la localización, el tamaño y la categoría BI-RADS de la lesión. No fueron informados de que las pacientes estaban incluidas en un estudio.

Los resultados histológicos se compararon con los hallazgos radiológicos para comprobar la concordancia. En caso de discordancia radiopatológica, las lesiones fueron biopsiadas de nuevo y se realizó exéresis percutánea de las mismas.

A las pacientes con resultado concordante benigno se les citó una mamografía o ecografía de control 12 meses después de la biopsia por un posible falso negativo en el análisis histológico. Aquellas con lesiones malignas se enviaron a las consultas de la Unidad de Mama de nuestro centro para comenzar el tratamiento.

En el caso de las pacientes diagnosticadas en el Hospital Lucus Augusti, el análisis anatomopatológico de las muestras fue realizado por patólogos especializados en mama. El informe siguió un protocolo de patología quirúrgica de biopsias de mama por aguja gruesa o asistida por vacío, aplicable a todas las lesiones benignas, proliferativas epiteliales y a los carcinomas primarios de mama. Este protocolo está basado en la edición de junio de 2016 de la guía para procedimientos no quirúrgicos del programa de cribado del Reino Unido (135)

Los tumores se clasificaron según la Organización Mundial de la Salud (4). Para determinar el grado de diferenciación tisular se empleó el sistema Nottingham (136). En el análisis inmunohistoquímico se evaluó la expresión de receptores hormonales (RE y RP) y del HER2. Los RE y RP fueron valorados mediante el sistema de puntuación Allred (137), y se consideraron positivos solamente si existía tinción de al menos el 1% de las células del tumor. Las lesiones con 3+ fueron clasificadas como HER2 positivas. En caso de resultado equívoco tras la IHQ, se realizó hibridación fluorescente in situ (FISH). La determinación del Ki-67 se realizó empleando el anticuerpo monoclonal Mib-1. Los tumores se clasificaron como:

- Luminal A (receptores hormonales positivos; HER2 negativo; ki-67 \leq 14%)
- Luminal B HER2 negativo (RE y/o RP positivo; HER 2 negativo; ki-67 \leq 14%)
- Luminal B HER2 positivo (RE y/o RP positivo; HER 2 positivo; cualquier ki-67)
- HER 2 positivo (receptores hormonales negativos, Her2 positivo)
- Triple negativos (receptores hormonales negativos, HER 2 negativo)

Las muestras de las pacientes diagnosticadas en el Instituto Fudan fueron analizadas por distintos patólogos y la metodología empleada no fue incluida en la revisión retrospectiva de las historias.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS para Windows 22.0 (IBM, USA). Los datos se presentan en tablas de contingencia. Para el análisis descriptivo se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables. Las continuas se expresan en media o mediana y rango o desviación estándar (DE). Para evaluar el valor diagnóstico de la RM y la dbPET se calcularon la sensibilidad y la especificidad junto con sus intervalos de confianza al 95% empleando el resultado anatomopatológico como gold standard. Tras evaluar la distribución con el test Kolmogorov-Smirnov, se compararon las variables continuas con el test de Student o el test no paramétrico de Wilcoxon.

Para determinar el grado de concordancia entre la RM y la PET, se aplicó el análisis kappa. Según la escala de Landis y Koch, un estadístico K menor de 0,20 indica acuerdo muy pobre; entre 0,21 y 0,40 acuerdo pobre; entre 0,41 y 0,60 acuerdo moderado; y entre 0,81 y 1,00 acuerdo excelente.

En cuanto a los casos de CDIS, se dividieron en dos grupos según su grado nuclear y la presencia de comedonecrosis. Las lesiones grado 1 y grado 2 sin necrosis se consideraron de bajo riesgo; aquellas grado 2 con necrosis y grado 3 se incluyeron en el grupo de alto riesgo. Al igual que en las lesiones BI-RADS 4, se presentan las variables en tablas de contingencia y se calcularon las frecuencias relativas y absolutas. Tras la evaluación de la distribución de las variables continuas, se comparan mediante el test Student o el test no paramétrico Mann-Whitney. Empleando la anatomía patológica como gold standard, se calcula la sensibilidad y especificidad de la dbPET para identificar CDIS de algo riesgo.

3.8 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES Y ECONÓMICOS

Este proyecto se desarrolló respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y las ratificaciones de las asambleas de Tokyo, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, del 5 de febrero por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena práctica clínica y el Convenio de Oviedo del 4 de abril de 1997 y las sucesivas actualizaciones. Todo dato clínico recogido de los sujetos del estudio se separó de los datos de identificación personal de modo que se aseguró el anonimato del paciente para respetar la Ley de protección de datos de carácter personal Ley orgánica 15/1999 del 13 de

diciembre, el RD 1720/2001 del 21 de diciembre por el que se aprueba la Regulación del desarrollo de la Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, la ley 41/2002 del 14 de diciembre (reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la ley 3/2001 y el decreto 29/2009 del 5 de febrero por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica. Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos por el investigador en la hoja de recogida de datos específica para este estudio. Esta se codificó para proteger la identidad del paciente. Tan solo el equipo investigador y las autoridades sanitarias tuvieron acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Solo se transmitió a terceros información que no permitía identificar a ningún sujeto participante en el estudio. Una vez terminado el estudio, los datos fueron anonimizados para un uso futuro pidiendo permiso expreso a cada sujeto participante en el consentimiento informado. Se respetaron los requisitos establecidos en la legislación española que regula la investigación, en concreto el manejo de muestras seguirá lo establecido en la ley 14/2007 del 3 de julio de investigación biomédica, en el RD 1301/2006 del 10 de noviembre por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y que se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos y en el RD 1716/2011 del 18 de noviembre por el que se establecen los requisitos básicos de autorización u funcionamiento de los biobancos con fines de investigación médica y del tratamiento de muestras biológicas de origen humano y se regula el funcionamiento y organización del Registro nacional de biobancos para investigación médica.

Las muestras de biopsia siguieron el curso clínico habitual. Las lesiones que se incluyeron en este estudio (BI-RADS 4) son siempre subsidiarias de biopsia percutánea. Las muestras fueron enviadas al laboratorio de anatomía patológica siguiendo el procedimiento habitual para su procesamiento y diagnóstico anatomopatológico sin que, en ningún caso, se tuviera conocimiento de que esas muestras pertenecían a las participantes en este estudio. Ninguna de esas muestras fue incluida en un biobanco. Este estudio se financió con fondos derivados de los ensayos clínicos que se desarrollan en el hospital y destinados al Servicio de Radiodiagnóstico, con el consentimiento de la gerencia del Hospital Lucas Augusti.



RESULTADOS



4 RESULTADOS

4.1 LESIONES BI-RADS 4: ESTUDIO PROSPECTIVO

Durante el periodo de reclutamiento, se ofreció participar en el estudio a 75 mujeres. Veinticinco de ellas no aceptaron: 7 porque no podrían desplazarse a Santiago de Compostela para realizar la dbPET, 10 porque quisieron someterse a la biopsia el día en que se les propone formar parte de la investigación, por lo que no fue posible realizar la RM y la dbPET antes del estudio histológico; 3 porque no consintieron la inyección del radiotrazador; y 5 por otros motivos.

Finalmente, se reclutaron, de forma prospectiva, 50 pacientes con un total de 60 lesiones de mama categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía y/o ecografía. La edad media de las mujeres incluidas en el estudio fue de 47,4 años (mediana de 48 años; rango 21-75 años).

4.1.1 Hallazgos en mamografía y ecografía

Diecinueve exploraciones fueron solicitadas para cribado de cáncer de mama en pacientes asintomáticas. En 20 mujeres el motivo del estudio fue masa palpable. Un 40% de las lesiones clasificadas como BI-RADS 4 se vieron en paciente citadas para seguimiento de cáncer de mama o de lesiones previamente consideradas probablemente benignas (BI-RADS 3). Una mujer fue valorada por telorragia.

De las lesiones evaluadas, 32 (53,3%) fueron clasificadas como BI-RADS 4a, 17 (28,3%) como BI-RADS 4b, y 11 (18,3%) como BI-RADS 4c.

De las 60 anomalías, 14 se vieron solamente en mamografía (23,3%), un 33,3% (20) fueron evidentes en mamografía y ecografía, y 26 fueron visualizadas únicamente en la ecografía (43,3%).

La mamografía mostró microcalcificaciones en 19 pacientes, masa en 13 mujeres, distorsión de la arquitectura en 3 casos, y asimetría en 1. Fue normal en 15 pacientes y no se realizó en 8 mujeres. El tamaño de las lesiones medidas en la mamografía fue de 15,1 mm (rango 3-47 mm) en su eje mayor.

En la ecografía se vieron 15 nódulos redondos y ovales con márgenes circunscritos, 20 masas ovales o redondeadas con bordes borrosos y 5 nódulos irregulares. La mediana del tamaño de los nódulos, medidos en su eje mayor, fue de 14,3 mm (rango 3-35 mm).

Los hallazgos en imagen convencional se resumen en la TABLA XI.

TABLA XI.- Hallazgos mamográficos y ecográficos de las lesiones BI-RADS 4 incluidas en el estudio

Característica	Nº de lesiones
Indicación de la prueba de imagen	
• Cribado	19
• Seguimiento (cáncer de mama, lesiones BI-RADS 3)	10
• Masa palpable	20
• Telorragia	1
Densidad mamaria en mamografía (ACR ^a) (n=50 pacientes)	
• a (predominio graso)	2
• b (tejido fibroglandular disperso)	14
• c (heterogéneamente denso)	25
• d (densidad extrema)	4
Hallazgos mamográficos (n=52 lesiones)	
Microcalcificaciones (n= 19)	
• Pleomórficas finas agrupadas	3
• Pleomórficas finas de distribución regional	1
• Pleomórficas finas de distribución segmentaria	1
• Heterogéneas agrupadas	10
• Heterogéneas de distribución regional	1
• Heterogéneas de distribución segmentaria	2
• Amorfas de distribución regional	1
Masa (n= 14)	
• Oval, borde circunscrito, isodensa	5
• Oval, borde circunscrito, de densidad alta	1
• Oval, borde oculto, isodensas	3
• Oval, borde borroso, isodensas	2
• Oval, borde espiculado, de densidad baja	1
• Oval, borde espiculado, de densidad alta	1
• Irregular, borde borroso, isodensa	1
Distorsión de la arquitectura (n= 3)	
Asimetría focal (n= 1)	
Normal (n= 15)	
No realizada (n= 8)	
Tamaño de las lesiones en mamografía (mm)	15,1 (3-47) ^b
Hallazgos en ecografía (n= 44 lesiones)	
• Masa oval, borde circunscrito, hipoecoica, refuerzo posterior	8
• Masa oval, borde circunscrito, hipoecoica, sin refuerzo posterior	7
• Masa oval, borde circunscrito, hipoecoica, sombra posterior	1
• Masa oval, borde borroso, hipoecoica, refuerzo posterior	1
• Masa oval, borde borroso, hipoecoica, sin refuerzo posterior	11
• Masa oval, borde borroso, hipoecoica, sombra posterior	4
• Masa oval, borde circunscrito, compleja, refuerzo posterior	3
• Masa oval, borde borroso, compleja, refuerzo posterior	2
• Masa redonda, borde borroso, hipoecoica, sin refuerzo posterior	2
• Masa irregular, borde borroso, compleja, sin refuerzo posterior	4
• Masa irregular, borde irregular, compleja, sombra posterior	1
Tamaño de las lesiones en ecografía (mm)	14,3 (3-35) ^b

^aColegio Americano de Radiología ^bMediana y rango

4.1.2 Hallazgos en RM

El estudio de RM fue normal en 12 de las 50 pacientes que componen la muestra. El tamaño de las lesiones medidas en la RM fue de 21 mm (rango 5-110 mm) en su eje mayor.

En 31 casos se observaron nódulos ovales: 19 con borde circunscrito, 10 con margen irregular y 2 con borde espiculado. En una paciente la lesión BI-RADS 4 apareció como un nódulo redondeado con borde circunscrito.

Se identificaron 17 áreas de realce no masa de distribución focal en 7 casos, regional en 3, difusa en 2 pacientes, segmentaria en 4, y lineal en 1 mujer.

En cuanto a la cinética de captación, 15 lesiones mostraron realce progresivo (curva tipo 1); 24 realce inicial rápido que se mantiene constante en la fase tardía (realce en meseta, curva tipo 2); y 9 presentaron un pico de realce a los 2-3 minutos y descenso rápido en fase tardía (lavado, curva tipo 3). Dentro de las lesiones benignas, la curva de intensidad de señal/tiempo fue tipo 1 en 10 lesiones, tipo 2 en 14 anomalías y tipo 3 en 4 áreas de realce. Dos de los tumores de mama mostraron una curva tipo 1, 12 cánceres presentaron realce en meseta y 5 una curva tipo 3 (Ver TABLA XII).

En 38 lesiones no se demostró restricción de la difusión, 33 benignas y 5 malignas. En un tumor no fue posible calcular un CDA por su pequeño tamaño. La mediana del valor de CDA fue de 1,1 mm²/s (rango 0,6-1,5 mm²/s). En las lesiones benignas este valor fue de 1,3 mm²/s (rango 0,8-1,5 mm²/s) y en las malignas 1 mm²/s (rango 0,6 – 1,25 mm²/s).

En la RM se vieron dos lesiones no identificadas mediante las técnicas convencionales. Ambas aparecieron como áreas de realce no masa y fueron clasificadas como BI-RADS 4. Se biopsiaron las dos empleando la RM como guía y el resultado anatomopatológico fue de cambios fibroquísticos.

TABLA XII.- Hallazgos en RM en las 60 lesiones BI-RADS4 incluidas en el estudio

Características	Nº de lesiones
Cantidad de tejido fibroglandular	
• a (casi completamente graso)	5
• b (TFG disperso)	16
• c (TFG heterogéneo)	24
• d (TFG extremo)	5
Realce de fondo del parénquima	
• Mínimo	16
• Leve	15
• Moderado	18
• Importante	1
Hallazgos	
• Nódulo oval, borde circunscrito	19
• Nódulo oval, borde irregular	10
• Nódulo oval, borde espiculado	2
• Nódulo redondo, borde circunscrito	1
• Realce no masa de distribución regional	3
• Realce no masa de distribución focal	7
• Realce no masa de distribución difusa	2
• Realce no masa de distribución segmentaria	4
• Realce no masa de distribución lineal	1
Curva de captación de contraste	
• Tipo 1 (progresiva)	15
• Tipo 2 (en meseta)	24
• Tipo 3 (con lavado)	9
Valores de CDA 1,1 mm ² /s (rango 0,6-1,5 mm ² /s)	
Tamaño 21 mm (rango 5-110 mm)	
La RM fue normal en 12 pacientes	

TFG= tejido fibroglandular; CDA= coeficiente de difusión aparente

4.1.3 Hallazgos en PET específica de mama

Diecinueve de las 60 lesiones estudiadas, mostraron captación de FDG mayor de 2,5 veces la captación del fondo. La mediana del valor de SUVmax calculado fue de 10,3 (rango 4,9-30,4).

En una paciente con carcinoma ductal infiltrante, la dbPET demostró una captación anómala de glucosa que no se describió en la ecografía ni en la mamografía realizadas previamente. Esta lesión sí se vio en una ecografía dirigida. Se biopsió y el resultado fue también carcinoma ductal infiltrante (Ver figura 22).

4.1.4 Resultado anatomopatológico

Después de la biopsia, en análisis histológico reveló 42 lesiones benignas (70%) y 18 malignas (30%). Entre los resultados benignos, el más frecuente fue la fibrosis (12/42) seguido de fibroadenoma (9/42) y cambios fibroquísticos (7/42).

Ocho de los tumores fueron carcinomas ductales infiltrantes, 2 carcinomas lobulillares infiltrantes, 1 carcinoma micropapilar infiltrante y 7 CDIS (Ver TABLA XIII).

En la TABLA XIV se muestra el resultado anatomopatológico de las 60 lesiones estudiadas.

En 5 lesiones los hallazgos radiológicos y patológicos fueron discordantes. La biopsia se realizó con aguja gruesa y guiada por ecografía en 2 de ellas y asistida por vacío y guiada por estereotaxia en los otros 3 casos. Tras la segunda biopsia, 4 lesiones resultaron ser un cáncer de mama. La quinta anomalía se extirpó completamente por vía percutánea confirmando la benignidad.

TABLA XIII.- Características de los 18 tumores inicialmente clasificados como BI-RADS 4 mediante mamografía y ecografía

	Grado nuclear	RE	RP	HER2	Ki67	Subtipo
CDI	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CDI	3	+	+	-	Alto	Luminal B HER2 negativo
CDI	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CDI	1	+	+	-	Alto	Luminal B HER2 negativo
CDI	2	+	+	+	Bajo	Luminal B HER2 positivo
CDI	2	+	-	-	Bajo	Luminal B HER2 negativo
CDI	2	+	+	-	Alto	Luminal B HER2 negativo
CDI	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CMpi	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CLI	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CLI	/*	+	+	/*	/*	/*
CDIS	2	+	-	-	Bajo	Luminal B HER2 negativo
CDIS	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CDIS	3	+	-	+	Alto	Luminal B HER2 positivo
CDIS	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CDIS	1	+	+	-	Bajo	Luminal A
CDIS	2	+	+	-	Bajo	Luminal A
CDIS	1	+	+	-	Bajo	Luminal A

CDI= carcinoma ductal infiltrante; CMpi= carcinoma micropapilar infiltrante; CLI= carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS= carcinoma ductal in situ. *En un caso de CLI no pudo determinarse el HER 2 ni el Ki67 por el pequeño tamaño del tumor infiltrante (0,1 cm)

TABLA XIV.- Diagnóstico anatomopatológico de las 60 lesiones incluidas

Resultado AP	Nº de lesiones (N=60)	%
Malignas		
Carcinoma ductal infiltrante	8	13,3
Carcinoma lobulillar infiltrante	2	3,3
Carcinoma micropapilar infiltrante	1	1,7
Carcinoma ductal in situ	7	11,7
Benignas		
Cambios fibroquísticos	7	11,7
Fibroadenoma	9	15
Carcinoma lobulillar in situ	1	1,7
Cambios inflamatorios	1	1,7
Fibrosis	12	20
Adenosis esclerosante	1	1,7
Adenosis	3	5
Esclerosis intraductal	1	1,7
Quiste ductal complicado	2	3,3
Papiloma intraductal	2	3,3
Absceso	2	3,3
Necrosis grasa	1	1,7

4.1.5 Correlación entre el estudio histológico y los hallazgos en RM

En RM, 9 de las lesiones mamarias clasificadas como BI-RADS 4 en imagen convencional fueron categorizadas como BI-RADS 5, 8 de ellas resultaron ser malignas tras la biopsia. Un absceso mamario fue erróneamente incluido en el grupo de lesiones con una probabilidad alta de malignidad.

Dieciséis lesiones se clasificaron como benignas o probablemente benignas, BI-RADS 1-3 tras la evaluación de la RM, todas ellas con resultado histológico de benignidad. En 12 de ellas la RM fue normal, es decir, el hallazgo de la mamografía o ecografía no demostró realce. Todos los cánceres de mama se incluyeron en la categoría BI-RADS 4 o 5 (Ver figura 23). Por tanto, la tasa de falsos negativos de la RM fue del 0%.

Sin embargo, la RM clasificó como BI-RADS 4 o 5 a 26 lesiones benignas (Ver figura 24). Estas aparecieron como áreas de realce no masa en la localización donde la mamografía mostró microcalcificaciones (6), masa de borde circunscrito con realce heterogéneo (5), masa de bordes irregulares (11), área de realce no masa con distribución segmentaria (1) y lesiones intraductales con curva de realce tipo 3, con lavado de contraste (2).

La sensibilidad y la especificidad de la RM para diagnosticar malignidad en las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía o ecografía fue del 100% (IC 95%: 78-100%) y 38% (IC 95%: 24-54%) respectivamente (Ver TABLAS XV y XVI).

TABLA XV.- Correlación entre el resultado histológico y la categoría BI-RADS de las lesiones según los hallazgos en RM

Resultado histológico	RM		
	BR 1-3 (negativa)	BR 4-5 (positiva)	
Benignas	16	26	42
Malignas	0	18	18
	16	44	

TABLA XVI.- Correlación entre el resultado histológico de las lesiones BI-RADS 4 y los hallazgos en RM

Resultado histológico	RM		
	BI-RADS 1-3 (negativa)	BI-RADS 4 (positiva)	BI-RADS 5 (positiva)
Lesiones benignas (n=42)			
Cambios fibroquísticos (n=7)	2	5	0
Fibroadenoma (n=9)	2	7	0
CLIS (n=1)	0	1	0
Cambios inflamatorios (n=1)	0	1	0
Fibrosis (n=12)	7	5	0
Adenosis esclerosante (n=1)	0	1	0
Adenosis (n=3)	3	0	0
Esclerosis intraductal (n=1)	1	0	0
Quiste complicado (n=2)	1	1	0
Papiloma intraductal (n=2)	0	2	0
Absceso (n=2)	0	1	1
Necrosis grasa (n=1)	0	1	0
	16	25	1
Lesiones malignas (n=18)			
CDI (n=8)	0	4	4
CLI (n=2)	0	0	2
CMpl (n=1)	0	0	1
CDIS (n=7)	0	5	1
	0	0	8

CLIS= carcinoma lobulillar in situ; CDI= carcinoma ductal infiltrante; CLI= carcinoma lobulillar infiltrante; CMpl= carcinoma micropapilar infiltrante; CDIS= carcinoma ductal in situ.

4.1.6 Correlación entre el estudio histológico y los hallazgos en PET específica de mama

La dbPET fue positiva en 19 de las 60 lesiones estudiadas, 10 benignas y 9 malignas. El SUVmax fue de 14,4 (rango 4,9-28,2) para las benignas y de 12,7 (rango 8,1-30,4) para las malignas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de la captación máximo de los dos tipos de anomalías (Ver TABLA XVII).

TABLA XVII.- Correlación entre el SUV max, para las lesiones que captaron glucosa (n=19), y el resultado anatomopatológico

Resultado histológico	SUV max (mediana; rango)	P
Benigna (n=10)	14,4 (4,9-28,2)	0,374
Malignas (n=8)	12,7 (8,1-30,4)	

SUVmax= *maximum standardized uptake value* (valor de captación máxima estandarizado)). Valor p obtenido mediante el test U Mann-Whitney

Ocho de los 11 carcinomas infiltrante mostraron captación de FDG (Fig 20). Dos de los falsos negativos correspondieron a lesiones localizadas en la región prepectoral, a 0,7 cm y 0,5 cm del músculo, y por tanto localizadas fuera del campo de visión de la PET (Ver figura 25). La dbPET fue negativa en el caso de un carcinoma lobulillar infiltrante de 0,1 cm con un componente de carcinoma lobulillar in situ extenso.

En cuanto a los carcinomas ductales in situ, solo demostró captación de glucosa uno de ellos, de alto grado nuclear. El estudio metabólico fue negativo para los otros 6 tumores in situ, de grado 1 ó 2 sin necrosis.

Diez lesiones benignas fueron ávidas para la glucosa. Dos correspondieron a cambios fibroquísticos, 2 a fibroadenomas, 1 a fibrosis, 1 fue un papiloma intraductal, otro un quiste complicado, 2 abscesos (Ver figura 26) y 1 caso de necrosis grasa (Ver TABLA XVIII).

TABLA XVIII.- Correlación entre el resultado histológico de las lesiones BI-RADS 4 y los hallazgos en el estudio de PET específica de mama

Resultado histológico	dbPET	
	Negativo	Positivo
Lesiones benignas (n=42)		
Cambios fibroquísticos (n=7)	5	2
Fibroadenoma (n=9)	7	2
CLIS (n=1)	1	0
Cambios inflamatorios (n=1)	1	0
Fibrosis (n=12)	11	1
Adenosis esclerosante (n=1)	1	0
Adenosis (n=3)	3	0
Esclerosis intraductal (n=1)	1	0
Quiste complicado (n=2)	1	1
Papiloma intraductal (n=2)	1	1
Absceso (n=2)	0	2
Necrosis grasa (n=1)	0	1
	32	10
Lesiones malignas (n=18)		
CDI (n=8)	2*	6
CLI (n=2)	1	1
CMpl (n=1)	0	1
CDIS (n=7)	6	1
	9	9

CLIS= carcinoma lobulillar in situ; CDI= carcinoma ductal infiltrante; CLI= carcinoma lobulillar infiltrante; CMpl= carcinoma micropapilar infiltrante; CDIS= carcinoma ductal in situ. *Dos CDIS no se incluyeron en el campo de visión de la dbPET

La sensibilidad y la especificidad de la dbPET para diagnosticar malignidad en las lesiones clasificadas como BI-RADS 4 mediante mamografía o ecografía fue del 50% (IC 95%: 27-73%) y 76% (IC: 60-87%), respectivamente (Ver TABLA XIX)

TABLA XIX.- Correlación entre el resultado histológico y la categoría BI-RADS de las lesiones según los hallazgos en dbPET

Resultado histológico	dbPET		
	Negativo	Positivo	
Benignas	32	10	42
Malignas	9	9	18
	41	19	

Según el análisis kappa, el grado de acuerdo entre la RM y la dbPET para un resultado positivo, de malignidad, fue pobre (0,18).

Figura 22.- Mujer de 75 años con un nódulo palpable en la mama izquierda. En la RM se observa una masa intraquística que realza (A) y capta glucosa como se evidencia en las imágenes de la dbPET y la fusión de RM y PET (C). Se identifica otra lesión con metabolismo aumentado en la unión de los cuadrantes inferiores de la misma mama (D), que no es visible en la RM (E y F). Sí se localiza en una ecografía dirigida. Ambas lesiones correspondían a un carcinoma ductal infiltrante

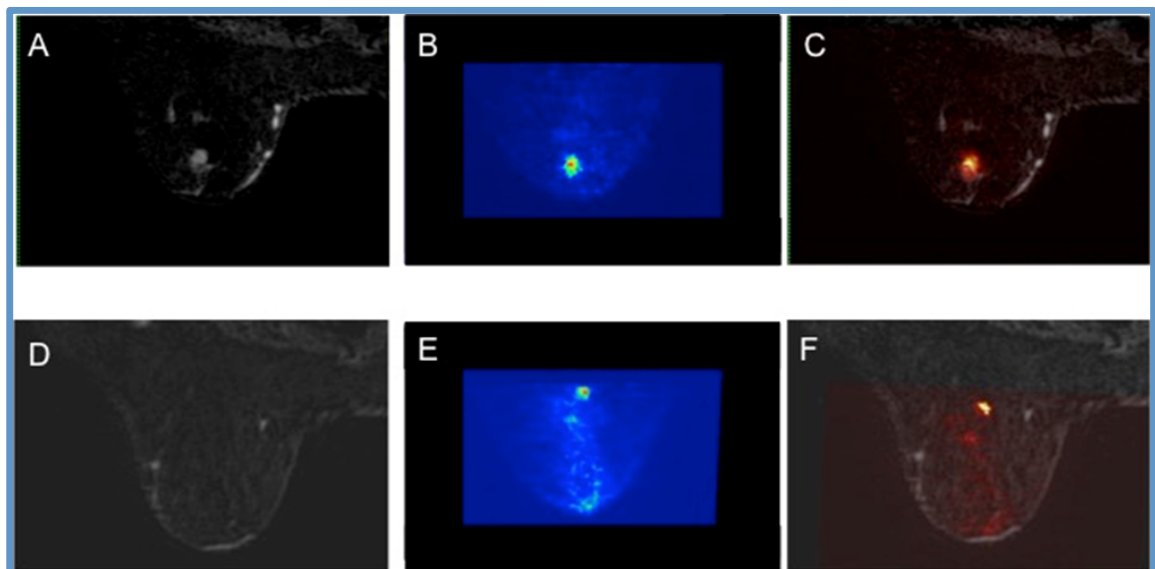


Figura 23.- Paciente de 36 años de edad con un nódulo palpable en la mama derecha. La RM muestra un área de realce no masa clasificado como BI-RADS 5 (A). En la dbPET aparece una zona de aumento del metabolismo (B) que, al fusionar las imágenes, se comprueba que se corresponde con el área patológica vista en la RM (C). El resultado de la biopsia fue carcinoma lobulillar infiltrante

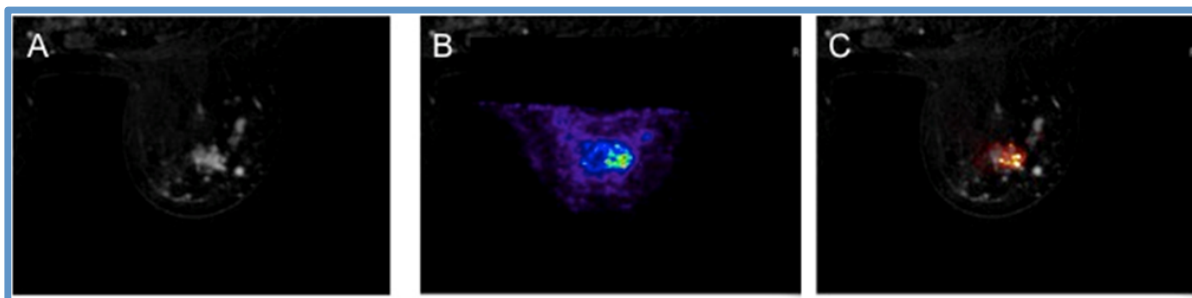


Figura 24.- Falso positivo en RM: Mujer de 55 años en la que se detecta un acúmulo de microcalcificaciones en una mamografía de cribado categorizadas como BI-RADS 4a (flecha en A). En la RM se observa una lesión nodular que se corresponde con las calcificaciones. Se categorizó como BI-RADS 4 en ambas exploraciones. El resultado histológico fue fibroadenoma.

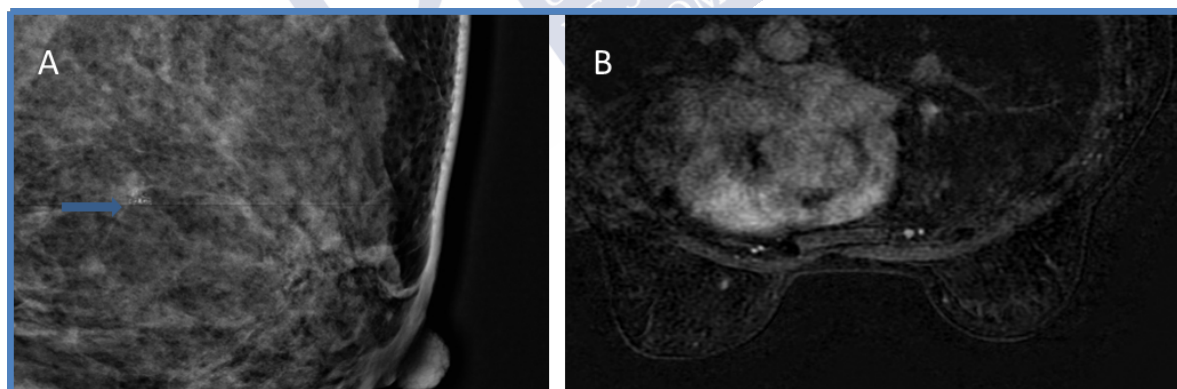


Figura 25.- Mujer de 35 años diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante. Secuencia eco de gradiente potenciada en T1 con saturación grasa adquirida tras la administración de contraste intravenoso, donde se identifica la lesión, en la periferia del cuadrante superoexterno de la mama izquierda categorizada como BI-RADS 4 (A). La dbPET fue negativo (B). Al fusionar las imágenes se ve que la lesión no está incluida en el campo de visión de la PET (C)

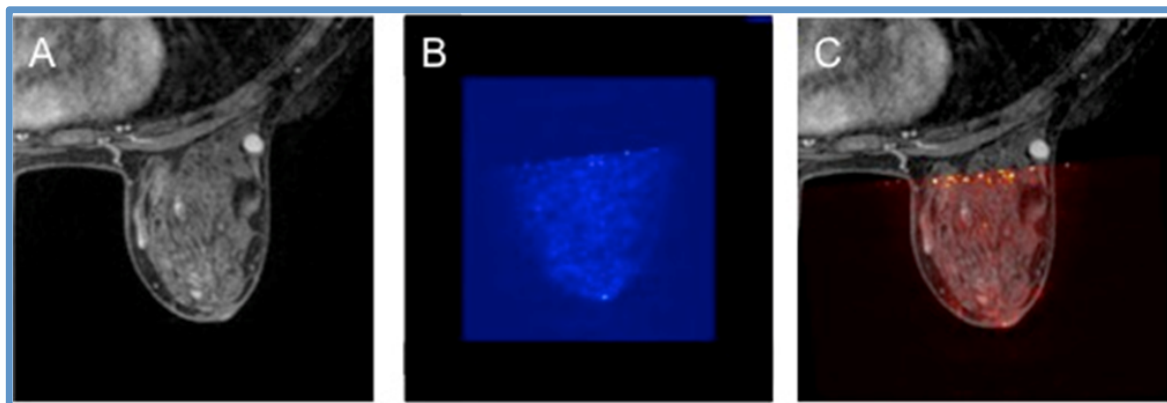
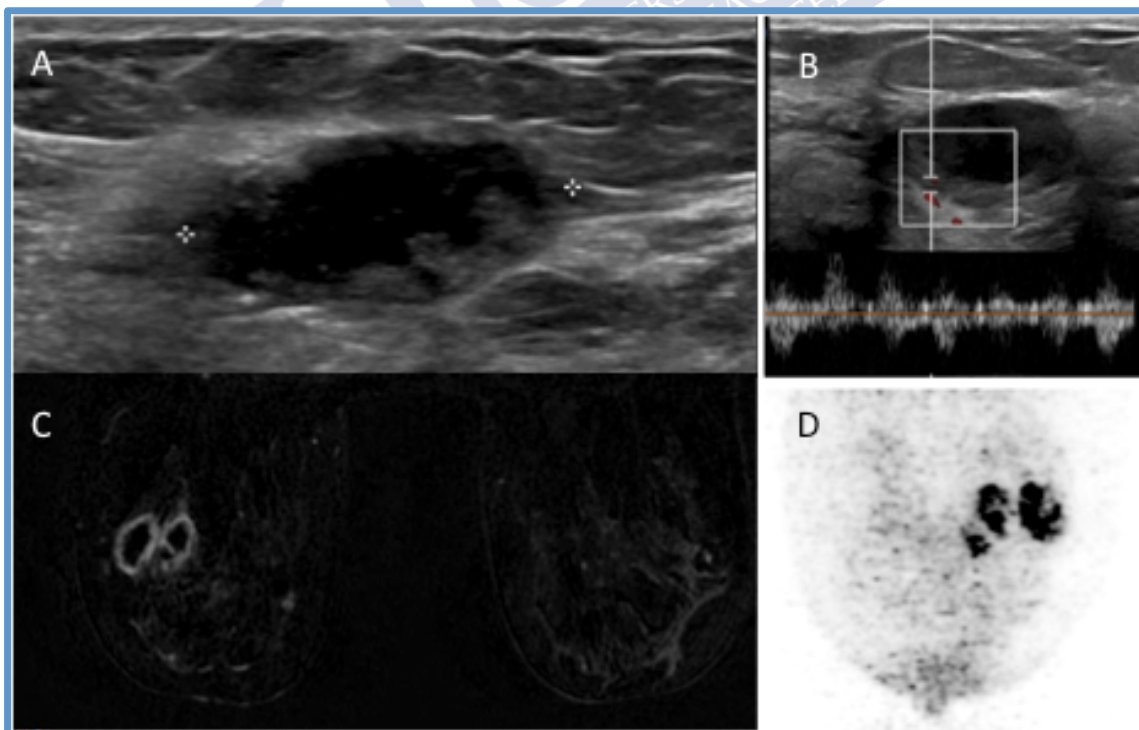


Figura 26.- Falso positivo en la RM y la dbPET: Mujer de 39 años asintomática. En la ecografía se ve una lesión quística con paredes gruesas (A), con flujo en el estudio Doppler (B). Se incluye en la categoría BI-RADS 4b. En la RM se ven dos nódulos adyacentes entre sí con realce en anillo (C) y la dbPET muestra captación de FDG periférica (D). El resultado anatomopatológico fue absceso de mama.



Analizando los datos de este estudio prospectivo, llamó nuestra atención el hecho de que solamente el CDIS de alto grado demostró captación de glucosa, mientras que los otros 6 casos de carcinoma ductal in situ (grado 1 o 2) la PET fue negativa.

El servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Santiago de Compostela colabora desde hace varios años con el hospital Fudan de Shangai [Ver ANEXO 7]. Fruto de esta cooperación fue la participación del dr Herranz en numerosos congresos, jornadas y cursos en Asia:

- http://jsnm.sakura.ne.jp/wp_jsnm/wp-content/themes/theme_jsnm/doc/kaku_bk/52-3/k-52-3-02.pdf
- <http://www.sumroc.org.tw/DB/Edu/1429.pdf>
- http://www.j-rc.org/jrc/2016/jrs_prog.pdf

También fueron publicados trabajos como los presentados en el Simposio anual de Cáncer de mama celebrado en San Antonio en 2014:

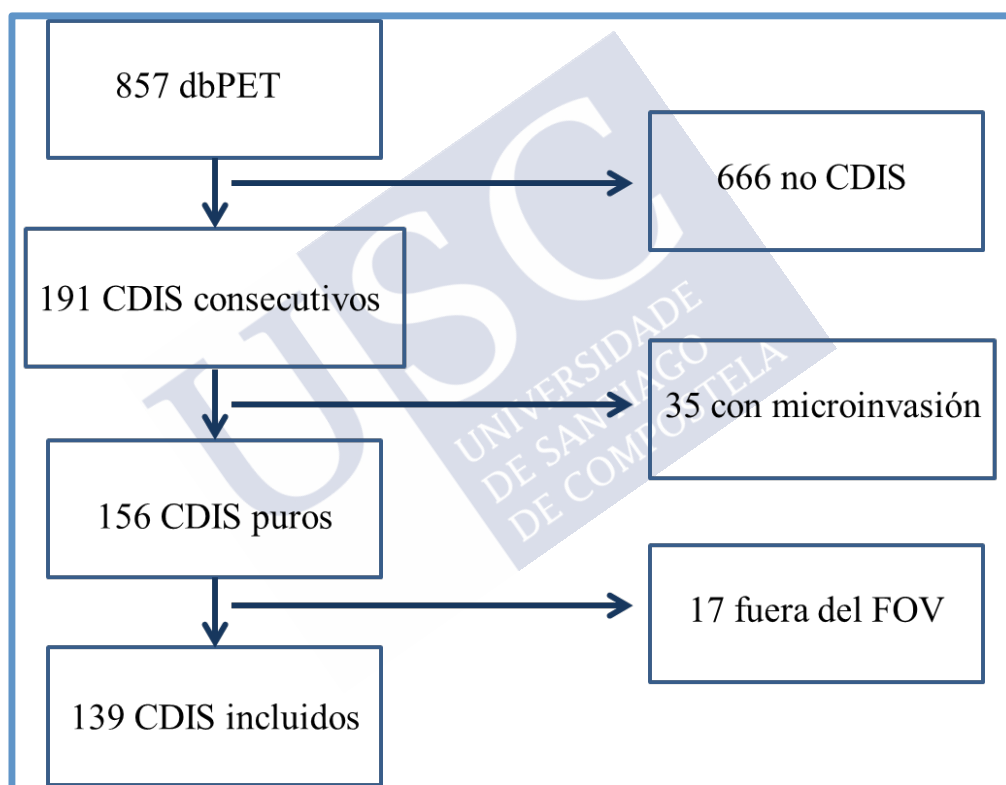
- *Abstract P3-11-11: Dedicated breast PET (dbPET) a unique functional new tool to accurate quantify response to neoadjuvant therapy in breast cancer; doi: 10.1158/1538-7445.SABCS14-P3-11-11.*
- *Abstract P5-01-15: The uptake of 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) by normal breast tissues as measured by a dedicated breast positron emission tomography (PET) scanner: A preliminary study; doi:101158/1538-7445.SABCS14-P5-01-15*
- *Abstract P5-01-09: Improving specificity and refining diagnostic accuracy of MRI in breast cancer with dedicated breast PET (dbPET); doi: 10.1158/1538-7445.SABCS14-P5-01-09*

Gracias a esta colaboración internacional, a través del dr Herranz, pudimos aumentar el tamaño de nuestra muestra de pacientes con carcinomas ductales in situ y realizar la investigación que exponemos a continuación.

4.2 CARCINOMA DUCTAL IN SITU: ESTUDIO RETROSPECTIVO

Se revisaron de forma retrospectiva los 857 PET específicas de mama, que incluyeron estudios realizados en el Instituto de Cáncer Fudan entre enero de 2016 y mayo de 2018 y los casos incluidos en nuestro estudio prospectivo, hechos en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Se excluyeron 666 estudios en pacientes no diagnosticadas en CDIS; 35 casos con microinvasión; y 17 lesiones no vistas por no estar dentro del campo de visión. Finalmente, se incluyeron en el estudio 129 mujeres (Ver figura 27).

Figura 27.- Diagrama de flujo de los CDIS que fueron revisados, incluidos y excluidos en el estudio



La mediana de edad de las pacientes de la cohorte en el momento del diagnóstico era de 51 años (rango 33-81 años).

Tras la cirugía, se diagnosticó CDIS de bajo riesgo en 89 de ellas y CDIS de alto riesgo en 50 pacientes. Cuarenta y ocho mujeres (54%) con lesiones de bajo riesgo se trataron con cirugía y 41 (46%) con mastectomía. Entre las pacientes con tumores potencialmente agresivos, en 21 (42%) se realizó tumorectomía y en 29 (58%) mastectomía.

La mediana del tamaño tumoral tras la cirugía fue 2,2 cm para ambos grupos (rango 0,15-10 cm); 2,2 cm (rango 0,15-10 cm) para las lesiones de bajo riesgo y 2,1 cm (rango 0,6-6,5 cm) para los CDIS de alto grado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tamaño tumoral de ambos grupos ($p>0,05$)

Los receptores de estrógenos fueron positivos en 86 de 89 (97%) CDIS de bajo riesgo y en el 72% de los de alto grado (36/50). Se demostró expresión de HER2 en 31 (62%) de las lesiones de alto riesgo y en el 18% de las de riesgo bajo (16/89) (Ver TABLA XX y XXI)

TABLA XX.- Características de los carcinomas ductales in situ estudiados

Característica	N° de lesiones (n=139)	
	Alto riesgo (n=50)	Bajo riesgo (n=89)
Edad (años)	51 (36-76)*	51 (33-81)*
Tamaño tumoral (cm)	2,1 (0,6-6,5) *	2,2 (0,15-10) *
Grado		
• 1	0	47 (53%)
• 2 (no necrosis)	0	42 (47%)
• 2 + comedonecrosis	23 (46%)	0
• 3	27 (54%)	0
RE positivos	36 (72%)	86 (97%)
RP positivos	24 (48%)	50 (56%)
Her2 positivo	31 (62%)	16 (18%)
Tipo de cirugía		
• Conservadora	21 (42%)	48 (54%)
• Mastectomía	28 (58%)	41 (46%)
Captación de glucosa (dbPET positiva)	45 (90%)	7 (8%)

dbPET= PET específico de mama; RE= receptores de estrógenos; RP= receptores de progesterona; HER2= receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. *Mediana (rango).

TABLA XXI.- Correlación entre el tamaño de los carcinomas ductales in situ de alto y bajo riesgo

	CDIS alto riesgo (n=50)	CDIS bajo riesgo (n=89)	Valor p
Tamaño (cm)	2,1 (0,6-6,5)*	2,2 (0,15-10)*	0,527

*Mediana (rango). Valor p obtenido mediante el test U Mann-Whitney. CDIS= carcinoma ductal a in situ

La dbPET fue positiva solamente en 7 de los 89 (8%) carcinomas in situ de bajo riesgo (Fig 25), todas ellas incluidas en el campo de visión, mientras que el 90% de las lesiones de alto grado (45/50) demostraron actividad metabólica aumentada (Ver figuras 28-30).

La sensibilidad y la especificidad de la dbPET para diferenciar CDIS indolentes de aquellos potencialmente agresivos fue del 90% (IC 95%: 77-96%) y 92% (IC 95%: 84-97%), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tamaño ni a las características inmunohistoquímicas de ambos grupos de tumores que pudieran explicar los falsos positivos (FP) y los falsos negativos (FN) (Ver TABLA XXII). No obstante, no ha sido posible realizar un análisis estadístico fiable dado el escaso número de resultados FP y FN.

TABLA XXII.- Características de los tumores según el resultado del estudio metabólico

Característica	Nº de lesiones (n=139)			
	Alto riesgo (n=50)		Bajo riesgo (n=89)	
	dbPET + (n=45)	dbPET - (n=5)	dbPET + (n=7)	dbPET - (n=82)
Edad (años)	51 (36-76)*	51 (45-70)*	56 (39-71)*	51 (33-81)*
Tamaño tumoral (cm)	2,2 (0,6-6,5)*	1,4 (0,7-2,1)*	1,7 (0,2-1,7)*	2,3 (0,15-10)*
Grado 1	0	0	3 (43%)	44 (54%)
Grado 2 (sin necrosis)	0	0	4 (57%)	38 (46%)
Grado 2 + comedonecrosis	21 (47%)	2 (40%)	0	0
Grado 3	24 (53%)	3 (60%)	0	0
RE positivos	34 (76%)	2 (40%)	6 (86%)	80 (98%)
RP positivos	22 (49%)	2 (40%)	4 (57%)	46 (56%)
Her2 positivo	28 (62%)	3 (60%)	3 (43%)	13 (16%)
SUVmax*	8,7 (4,2-17,3)	1,4 (1,1-1,6)	7,9 (4,9-11)	1,4 (1,1-1,6)

dbPET= PET específica de mama; RE= receptores de estrógenos; RP= receptores de progesterona; HER2= receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. *Mediana (rango)

Figura 28.- Carcinoma ductal in situ de bajo grado detectado en una mamografía de cribado. Secuencia eco de gradiente potenciada en T1 con saturación grasa adquirida tras la administración de contraste que muestra una lesión de morfología oval con realce homogéneo. No se demostró captación de glucosa en el estudio metabólico.

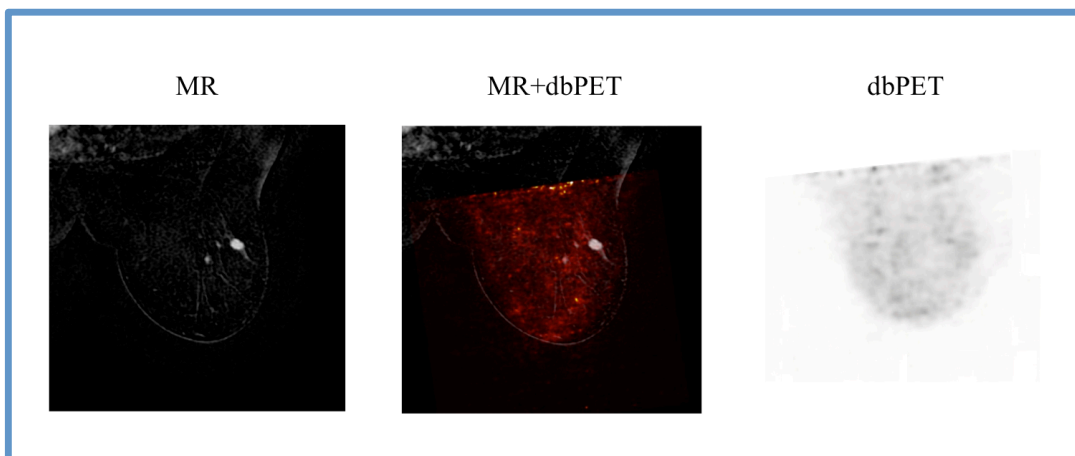


Figura 29.- Carcinoma ductal in situ de alto grado en una paciente de 62 años con microcalcificaciones en una mamografía de cribado. Proyecciones axial, sagittal y coronal de RM, PET y la fusión de ambas. Las reconstrucciones MIP de la RM demuestran un área de realce no masa. En la dbPET se ve una zona de aumento del metabolismo en la misma localización

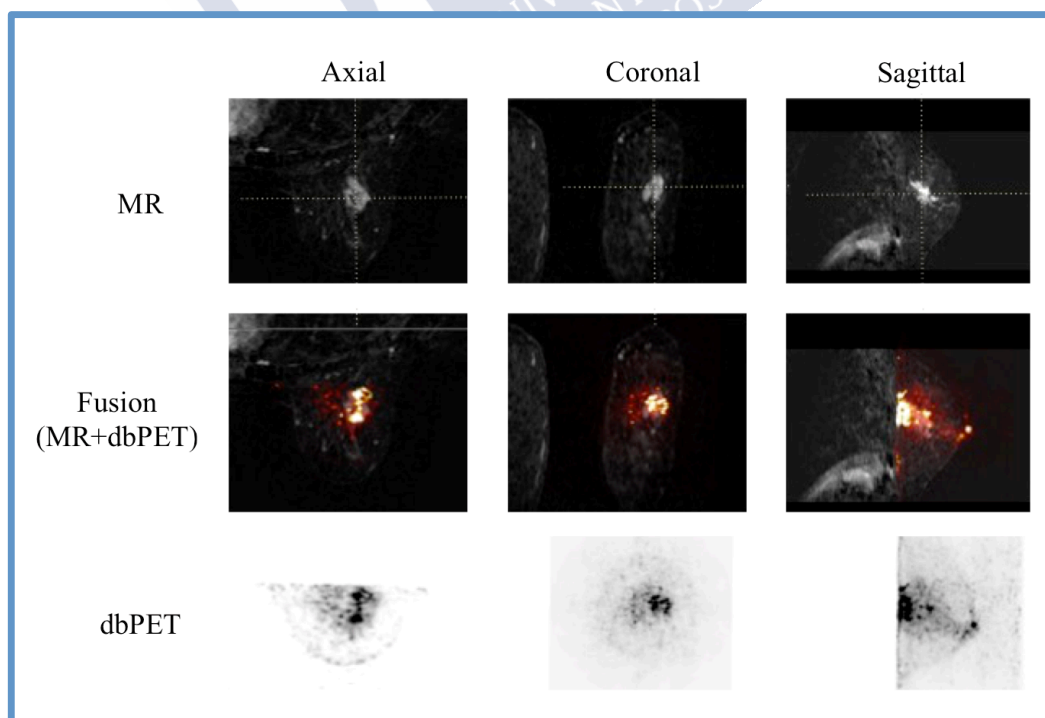
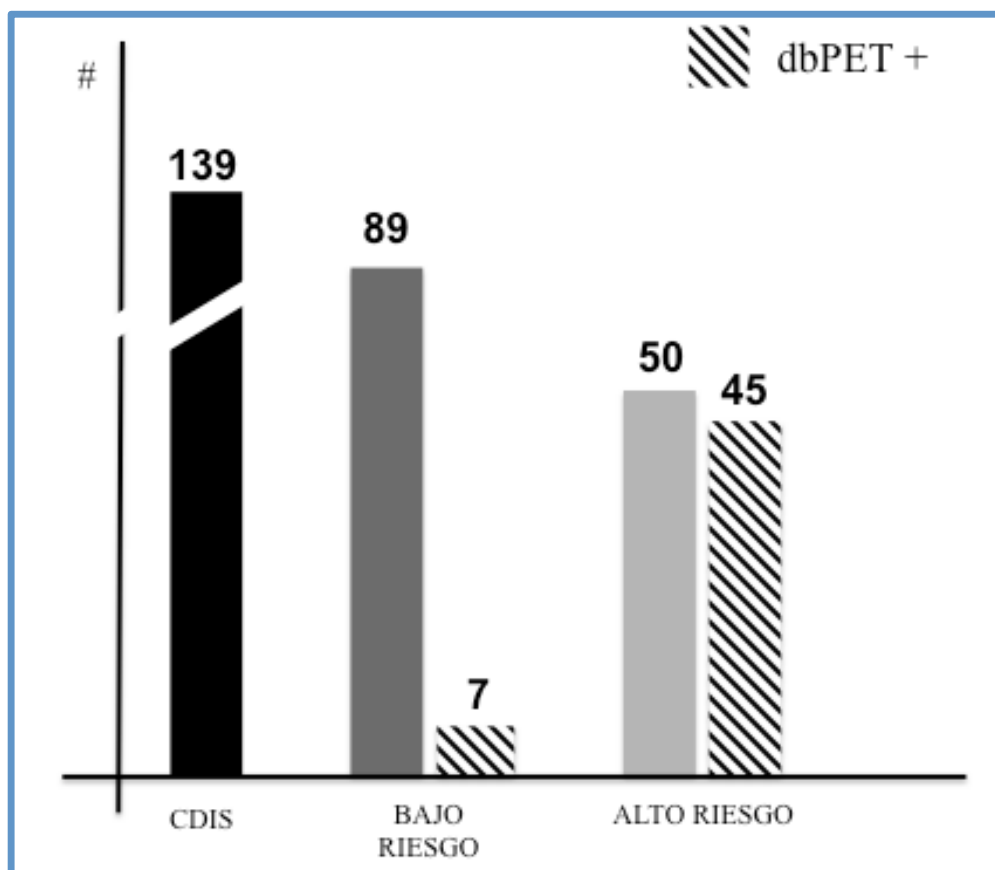


Figura 30.- En nuestro estudio se han incluido 139 CDIS (carcinoma ductal in situ). La PET específica de mama (DbPET) fue positiva en 7 de 89 (8%) CDIS de bajo riesgo, mientras que el 90 % (45 de 50) de los potencialmente agresivos captaron glucosa. Ochenta y dos carcinomas indolentes (92%) no demostraron aumento del metabolismo.



DISCUSIÓN



5 DISCUSION

5.1 LESIONES BI-RADS 4: ESTUDIO PROSPECTIVO

Dentro de la categoría BI-RADS 4, se incluyen aquellas alteraciones de la mama que el radiólogo considera tienen una probabilidad de malignidad entre el 3 y el 94%. En este grupo se clasifican lesiones que se ven con frecuencia en la práctica clínica diaria: Nódulo intraductal, quiste complejo, ducto único dilatado, nódulo con características de benignidad (oval, margen circunscrito, orientación paralela) pero de nueva aparición o que ha aumentado de tamaño, realce lineal o segmentario en RM... En cuanto a las microcalcificaciones, muchas veces es complicado concluir que son benignas, salvo que sean claramente groseras, cutáneas, “en vara” o se pueda demostrar que no se han modificado en relación a mamografías previas; o malignas, excepto las lineales finas o ramificadas o aquellas con masa o distorsión asociada. Como, según la última edición del BI-RADS, no se deben incluir en la categoría BI-RADS 3 y seguir las mediante mamografía durante 2 años, son muchas las microcalcificaciones que aparecen en las exploraciones y que clasificamos como sospechosas.

Todas las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 deben biopsiarse y muchas veces el resultado es de benignidad. Aunque la técnica es sencilla y las complicaciones son excepcionales, para la paciente, el hecho de someterse a un procedimiento intervencionista y esperar los resultados, genera malestar y ansiedad. Por lo tanto, es necesario una precisión diagnóstica mayor y técnicas de imagen más específicas que permitan reducir la tasa de falsos positivos asociada a los hallazgos mamográficos y/o ecográficos incluidos en esta categoría BI-RADS.

La RM es una exploración cada vez más empleada en el manejo de la patología mamaria y tiene ya varias indicaciones establecidas para las que ha demostrado ser complementaria o incluso sustituir a las herramientas convencionales (23,138). También se ha evaluado su papel en las lesiones BI-RADS 4. Strobel y sus colaboradores (40) realizaron un estudio prospectivo para analizar la utilidad de la RM en la caracterización de lesiones detectadas en mamografía o ecografía de cribado e incluidas en la categoría BI-RADS 4. Incluyeron 340 mujeres con 353 lesiones, de las cuales 287 fueron falsos positivos. De ellas, la RM clasificó correctamente como benignas 264 lesiones. Solamente encontraron falsos negativos asociados a microcalcificaciones agrupadas. Así, concluyen que incorporar la RM en la evaluación de las lesiones sospechosas de malignidad podría reducir en un 92% las biopsias innecesarias. Bennani-Baiti y colaboradores (41) realizaron una revisión sistemática en la que evaluaron la

capacidad de la RM para diagnosticar cáncer de mama en las microcalcificaciones BI-RADS 4. Veinte estudios, con 1843 lesiones en total, cumplieron los criterios de inclusión. La prevalencia de malignidad fue del 40,6%, es decir, un 60% de las mujeres fueron sometidas a la biopsia de una lesión benigna. Según sus resultados, el valor de la RM se relaciona con la categoría BI-RADS asignada a las microcalcificaciones en la mamografía. Aquellas calcificaciones con valores de probabilidad pretest de hasta un 18,4% se beneficiarán de la RM para descartar malignidad y el signo asociado a mayor sensibilidad para diagnosticar un cáncer es la presencia de realce.. Otros artículos sugieren que el valor del coeficiente de difusión aparente de las lesiones malignas es más bajo que el de las benignas y que, por tanto, la secuencia de difusión sería útil para detectar malignidad entre las lesiones BI-RADS 4. Ramírez-Galván y sus colaboradores (139) analizaron de forma prospectiva el valor de CDA de 36 nódulos categorizados como BI-RADS 4 mediante mamografía o ecografía. Tras la biopsia, 21 lesiones (58,3% fueron benignas y 15 (41,7 %) resultaron ser malignas. Encontraron que el CDA era significativamente menor en los nódulos neoplásicos (mediana de $0,89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) que en los benignos (mediana de $1,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

En este estudio, incluimos 60 lesiones BI-RADS 4 vistas en ecografía y/o mamografía: microcalcificaciones, distorsiones, asimetrías, nódulos circunscritos o no circunscritos... Según nuestros resultados, una RM normal excluye malignidad de forma fiable. Todos los casos categorizados como BI-RADS 1-3 correspondieron a lesiones benignas y la RM podría haber evitado la realización de 16 biopsias (26,7%). Además, no hubo falsos negativos ya que todos los tumores fueron clasificados como BI-RADS 4 o 5. Así, la sensibilidad de esta exploración fue del 100% (IC95% 78-100%).

Sin embargo, su tasa de falsos positivos fue excesivamente elevada y su especificidad del 38% (IC95% 24-54%). El 61% de las lesiones con resultado anatomopatológico benigno se consideraron sospechosas en la RM. En esta investigación, los valores de CDA no fueron significativamente diferentes entre las lesiones benignas y malignas. En las primeras este valor fue de $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (rango $0,8-1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) y en las segundas de $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (rango $0,6 - 1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

La diferencia entre nuestras conclusiones y las de otros autores (40) puede explicarse porque en este estudio se incluyen alteraciones encontradas en estudios de cribado y también en aquellos realizados a mujeres sintomáticas. Por otro lado, en nuestro análisis, los resultados de la RM se correlacionaron con los hallazgos en las pruebas de imagen convencionales y con

los factores de riesgo de las pacientes, como se recomienda en la literatura (140). Así, lesiones que demostraron aumento de tamaño en sucesivos controles o aquellas de nueva aparición fueron clasificadas como BI-RADS 4 también en la RM. Algunos autores demostraron una tasa de malignidad de hasta el 10,3% en lesiones de apariencia probablemente benigna pero que experimentaron cambios en su seguimiento (141-143).

La PET específica de mama ha sido diseñado recientemente con el propósito de analizar desde un punto de vista metabólico las lesiones mamarias. Ha demostrado su capacidad para detectar lesiones de hasta 3 mm (30), pero no se había analizado hasta el momento su valor en las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 mediante los estudios de imagen convencional.

En cuanto a otras técnicas de imagen relacionadas con la medicina molecular, Bitencourt y sus colaboradores evaluaron la capacidad de la mamografía de emisión de positrones (PEM) para identificar malignidad en 40 pacientes con microcalcificaciones BI-RADS 5 (144). La PEM es otro un equipo de imagen metabólica específico de mama que también emplea FDG. A diferencia de la dbPET, adquiere imágenes tomográficas en proyecciones similares a la mamografía, con la paciente en bipedestación y con ligera compresión de la mama. Según los resultados de ese estudio, el PEM identificó todos los carcinomas invasivos y 11 de los 13 CDIS, incluyendo aquellos de grado intermedio y alto.

En nuestra investigación, la dbPET, también detectó todos los carcinomas infiltrantes de mama incluidos en su campo de visión (8/9, un 88,9%). Únicamente fue negativo en el caso de un carcinoma lobulillar infiltrante de 0,1 cm asociado a un componente extenso de carcinoma lobulillar in situ. Al fusionar las imágenes de la dbPET con las de la RM, se demostró que dos de los tumores invasivos no estaban incluidos en el FOV del primero debido a su localización, a menos de 1 cm del músculo pectoral.

En relación a los falsos positivos, la dbPET fue más específica que la RM (76% y 38% respectivamente), ya que el 76,2% de las lesiones BI-RADS 4 que resultaron ser benignas, no demostraron captación de FDG. Las anomalías con un metabolismo aumentado (10/42) correspondieron fundamentalmente a procesos inflamatorios o infecciosos. Esta avidéz por la FDG se produce por el aumento del metabolismo glucolítico por la infiltración de leucocitos que ocurre durante los eventos inflamatorios. Se ha visto que otras alteraciones, como los cambios fibroquísticos o los fibroadenomas también pueden captar glucosa (145), como se ha visto en este estudio, lo que se ha puesto en relación con su crecimiento rápido y su proliferación aumentada.

Analizando los resultados de la dbPET en los carcinomas in situ, únicamente 7 en la parte retrospectiva de esta investigación, se observa que solo uno de ellos, de alto grado nuclear, demostró un metabolismo de glucosa aumentado. En los otros 6 casos, todos grado 1 o 2, la dbPET fue negativa. Se ha publicado que los cánceres de mama más agresivos captan más glucosa (146), de modo que los in situ de bajo grado podrían ser metabólicamente menos activos, lo que explicaría los resultados de nuestra investigación.

Teniendo en cuenta la controversia que existe en la actualidad sobre los carcinomas ductales in situ, es posible que estos resultados no correspondan a falsos negativos. Tradicionalmente se consideraban estas lesiones como la etapa idónea para detectar el cáncer de forma precoz; sin embargo, hoy en día se plantea que corresponden a sobrediagnóstico. Cada vez son más los investigadores y expertos en patología mamaria y cáncer que creen y están intentando demostrar que se están detectando y tratando un grupo de lesiones indolentes, que no tendrían impacto sobre la calidad ni la expectativa de vida de las pacientes. El problema radica en que aún no es posible distinguir los tumores agresivos de aquellos que no provocan daños en el momento de su diagnóstico.

Si consideramos que la dbPET puede contribuir a detectar los CDIS indolentes, y que un estudio metabólico negativo en estos casos es un verdadero negativo, la sensibilidad y la especificidad de la exploración aumentarían de un 50% (IC 95%: 27-73%) y 76% (IC: 60-87%), respectivamente, a un 75% (IC 95%: 51-100%) y 79,2% (IC: 68-91%), respectivamente (Ver TABLA XXIII).

TABLA XXIII.- Correlación entre el resultado histológico y la categoría BI-RADS de las lesiones según los hallazgos en dbPET (si un estudio metabólico negativo en los CDIS de bajo grado se considera un verdadero negativo)

Resultado histológico	dbPET		
	Positivo	Negativo	
Benignas	10	38	48
Malignas	9	3	12
	19	41	

Nuestros resultados no permiten aconsejar la RM ni la dbPET para diagnosticar de forma fiable malignidad o evitar biopsias entre las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía o ecografía. La RM tiene una tasa de falsos positivos que no es aceptable y la dbPET tiene el inconveniente de no detectar los tumores próximos a la pared torácica. No obstante, la tecnología sigue evolucionando y se están incluyendo mejoras en el equipo que permitan aumentar la longitud de su campo de visión (147). Asimismo, se están desarrollando nuevos equipos, como la BBPET, que incluyen incluso la axila en la exploración. Por otro lado, aunque el hecho de poder diferenciar CDIS indolentes de los potencialmente agresivos con la imagen metabólica, la biopsia sería igualmente necesaria en estos casos, ya que los carcinomas in situ de bajo grado, aunque se demuestre que no requieren tratamiento, sí necesitarían seguimiento exhaustivo.

5.2 CARCINOMA DUCTAL IN SITU: ESTUDIO RETROSPECTIVO

Desde la introducción el cribado poblacional de cáncer de mama y la mamografía digital, la incidencia de las lesiones precursoras ha aumentado significativamente y, entre ellas, la del carcinoma ductal in situ que, en nuestra Comunidad Autónoma, en el año 2017, supuso entre el 15 y el 19% de los cánceres detectados. Son muchos los profesionales relacionados con el cáncer de mama los que están de algún modo preocupados por el CDIS (148). Este constituye una entidad heterogénea con una evolución natural compleja y que aún no conocemos. Según la literatura, los tumores ductales in situ de alto y bajo grado representan dos lesiones genéticamente distintas que progresan a formas diferentes de neoplasias infiltrantes. Se ha publicado que el CDIS de bajo grado pertenece a una familia de tumores de bajo riesgo caracterizadas por un grado histológico bajo, la expresión de receptores hormonales y ausencia de expresión de HER 2 (96-98, 110). Cuando estas lesiones progresan a cáncer invasivo, este será habitualmente de bajo grado y bien diferenciado. Es más, probablemente un porcentaje significativo de los CDIS de bajo grado constituyen una enfermedad clínicamente irrelevante que nunca evolucionará y no influirá en la mortalidad (51-56). Es por esto que muchos consideran que la detección de estos tumores es sobrediagnóstico. Este término se emplea cuando se diagnostica una entidad que, de no ser detectada, no causaría síntomas ni la muerte. En el caso del cáncer existen dos explicaciones: el tumor nunca progresa, o incluso regresa; la neoplasia progresa con la suficiente lentitud que el paciente morirá por otras causas antes de que esa sea sintomática (149).

El sobrediagnóstico es preocupante, pero el sobretratamiento lo es más aún. Actualmente estamos tratando el CDIS de la misma forma independientemente de su grado nuclear, sus características inmunohistoquímicas, los hallazgos en las pruebas de imagen.... Y es que hoy en día, no se puede diferenciar, en el momento del diagnóstico, cuáles de estos tumores pertenecen al grupo de los indolentes y cuáles al de los potencialmente agresivos.

Como se ha comentado previamente, uno de los grandes retos relacionados con el cáncer de mama hoy en día es diferenciar, en el momento del diagnóstico, carcinomas ductales in situ de bajo riesgo de aquellos potencialmente agresivos. Los primeros, generalmente grado 1 o 2 sin necrosis, con RH positivos, detectados en mujeres asintomáticas, en un futuro próximo, podrían ser manejados de forma conservadora, con seguimiento (111-113). Los CDIS de alto riesgo, grado 2 con comedonecrosis o grado 3, probablemente constituyan una enfermedad sistémica desde el inicio y como tal deberían ser tratados (96,110,150).

Este es uno de los desafíos de la imagen molecular. Estudios recientes sugieren que la RM, mediante el análisis de los valores de CDA de las lesiones, podría ser útil para identificar CDIS de bajo riesgo (133,134). Un trabajo realizado con equipo de 3T que incluye 36 CDIS, 8 de bajo riesgo y 28 de alto riesgo, ha demostrado que las lesiones de bajo grado se asocian a valores de CDA más bajos (133). Sin embargo no encontraron diferencias significativas en el tamaño ni en la cinética de realce entre los dos grupos de tumores. Kim y sus colaboradores realizaron un estudio en el que incluyeron 169 lesiones, 48 benignas y 121 malignas entre las que había 48 CDI y 24 CDIS. Uno de sus objetivos era correlacionar la difusión con el grado histológico de los tumores. Ellos concluyen que los valores bajos del CDA se asocian con lesiones de alto grado nuclear (134). Es cierto que las secuencias potenciadas en difusión están adquiriendo cada vez más importancia la caracterización de lesiones mamarias y como potenciales biomarcadores, por ejemplo, como ya hemos mencionado, para predecir precozmente respuesta completa patológica en los tumores tratados con quimioterapia neoadyuvante (26,151). Sin embargo, hasta el momento no existen protocolos, medidas o modos de análisis estandarizados, lo que limita la comparación entre estudios realizados en diferentes centros y la aplicación de los resultados de los mismos en la práctica clínica. Otro problema de las secuencias potenciadas en difusión es el solapamiento de los valores de CDA entre los diferentes tipos de tumores y entre el tejido maligno y no maligno.

En cuanto a las técnicas de Medicina Nuclear, según la literatura, la PET realizada con FDG como trazador es una exploración deficiente para el diagnóstico del CDIS y la PET/TC tiene

una sensibilidad del 25-77%, menor que para los tumores infiltrantes (152,153). Son pocos los artículos publicados que evalúan el papel de la PET o la PET/TC en la detección del CDIS de mama (154-158) y la mayoría tienen como objetivo identificar los factores asociados con microinfiltración o enfermedad invasiva en casos un resultado anatomopatológico de tumor in situ puro después de una biopsia. Fujioka y sus colaboradores analizan de forma retrospectiva las características de los CDIS puros en PET/TC. Incluyen 52 tumores en 50 pacientes, de los cuales la PET/TC identificó 28 (53,8%). Lo que concluyen es que, aunque el CDIS generalmente no capta glucosa, la PET/TC puede detectar aquellos de mayor tamaño (≥ 20 mm) (154). Fujii y sus colaboradores evalúan la FDG-PET como herramienta para predecir qué CDIS van a progresar a un cáncer infiltrante comparando el SUVmax de 171 tumores invasivos con el de 14 carcinomas in situ. Seis de los 14 CDIS no mostraron captación de glucosa: 3 de bajo grado, 2 de grado intermedio y 1 de alto grado. Entre las lesiones con PET positiva se encontraron 5 de bajo grado, 2 de grado intermedio y 1 de alto grado. Según los autores, sus resultados muestran que la ausencia de captación de glucosa puede asociarse a CDIS, sobre todo en aquellos que no se presentan como masas definidas, sino que aparecen como afectación difusa y que la captación de glucosa puede ser considerada predictor de progresión a infiltrante (155). Aunque, como esta, algunas investigaciones dividen en grupos los CDIS según su grado y la captación de glucosa (154,157,158), no hemos encontrado estudios en la literatura diseñados para evaluar la utilidad de la PET o la PET/TC para diferenciar tumores in situ de bajo y alto riesgo.

Shilling y sus colaboradores compararon el valor de la RM y de la PEM en la planificación prequirúrgica del cáncer de mama. Incluyen 28 casos de CDIS y la PEM fue positiva en 26 de ellos. Según sus resultados, ambas técnicas de imagen tienen sensibilidad similar para detectar el CDIS (159). En el artículo al que hemos hecho referencia en el apartado anterior, que evalúa el valor de la PEM para detectar malignidad en calcificaciones BI-RADS 3-5 vistas en mamografía, el estudio de imagen metabólico fue capaz de identificar todos los tumores infiltrantes y los in situ de alto grado. Solamente fue negativo en un CDIS de grado intermedio y Luminal A (144).

No obstante, la mayoría de las publicaciones referentes a los equipos de Medicina Nuclear específicos de mama sobre todo BSGI, MBI y PEM tratan de demostrar su utilidad para detectar tumores, estadiar el cáncer de mama antes de la cirugía o monitorizar la respuesta al tratamiento neoadyuvante; y muchas veces lo hacen comparándose con la RM. En la opinión

de esta autora, esto hace que se considere a estas técnicas de Medicina Nuclear como una alternativa para aquellas mujeres en las que es necesario, pero no posible, realizar una RM de mama por claustrofobia, porque son portadores de un marcapasos.... Sin embargo, estamos en la era de la medicina personalizada, en la que el objetivo de la imagen es demostrar, de forma no invasiva, lo que ocurre en el interior de los tumores a nivel celular y molecular para poder diseñar tratamientos individualizados, adaptados a cada paciente y a cada tipo de tumor. Estamos en la era de la Imagen Molecular y la Medicina Nuclear es justamente eso, dado que proporciona información acerca de procesos biológicos. De este modo, lo interesante es combinar los hallazgos del dbPET, PEM,..... con los de la RM y otras técnicas de imagen convencional, no compararlos.

La PET específica de mama con FDG como trazador refleja la actividad biológica de las células tumorales. Por lo tanto, tiene la capacidad de proporcionar información sobre la capacidad de la lesión para desarrollarse. Existen trabajos en la literatura que evalúan el empleo de la dbPET como técnica de imagen molecular, por ejemplo, su habilidad para detectar la heterogeneidad tumoral y correlacionarla con las características inmunohistoquímicas y el subtipo biológico del cáncer de mama (160). De este modo podría emplearse como guía para la realización de biopsias en la parte de la lesión con mayor captación de glucosa, aumentando la exactitud del muestreo para un análisis genético. También es posible obtener información sobre el microambiente tumoral. De acuerdo con un estudio reciente, existe relación entre los valores de SUVmax alrededor de la lesión y la concentración de linfocitos infiltrantes de tumor. Estos son más abundantes en los cánceres HER 2 positivos y en los triple negativos. Además el aumento de estos linfocitos es uno de los predictores de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante independientemente del subtipo molecular (161).

En nuestro estudio, se investiga por primera vez la capacidad de la dbPET para diferenciar CDIS indolentes de aquellos potencialmente agresivos.

Se evaluaron de forma retrospectiva 139 casos diagnosticados de CDIS puro tras la cirugía con un estudio de RM y una dbPET antes de la biopsia. De ellos 89 eran tumores in situ de bajo riesgo y 50 de alto grado. La mayoría de las lesiones grado 1 y 2 (92%) no demostraron una captación de FDG significativamente diferente a la del parénquima normal, mientras que el 90% de los CDIS de alto riesgo sí presentaron aumento del metabolismo.

Siete de 89 CDIS de bajo grado fueron positivos en la dbPET y 5 de 50 casos de alto riesgo no demostraron captación de FDG. Ni el tamaño de nuestra muestra ni el diseño retrospectivo del estudio nos permiten explicar estos resultados “falsos positivos” y “falsos negativos”.

Sabemos que todas las lesiones objeto de estudio estaban incluidas en el campo de visión de la PET, por lo que esto no explica los “FN”.

Los “FP” podrían corresponder a tumores en mamas con escasa captación de fondo del tejido glandular normal en las que incluso lesiones con metabolismo bajo pueden demostrar un SUVmax por encima del punto de corte elegido (2,5 veces el SUV del fondo). Del mismo modo, en mamas en las que el tejido fibroglandular normal presenta un metabolismo de la glucosa aumentado, podrían quedar enmascarados CDIS de alto riesgo con un SUVmax por debajo del punto de corte elegido.

Debido a que este es un estudio retrospectivo, el análisis anatomopatológico no está controlado ni estandarizado. Como se ha publicado, el grado de acuerdo interobservador en los casos de CDIS es bajo, sobre todo en los de grado 1. En un estudio realizado por Onega y sus colaboradores, 115 patólogos revisaron 240 casos de CDIS. El grado de acuerdo con el diagnóstico de referencia fue del 83% para las lesiones de alto grado y solamente del 46% para las de bajo grado (162). Diferencias en el criterio de los patólogos que analizaron la pieza quirúrgica de las pacientes que forman nuestra muestra podría explicar también los resultados “FN” y “FP”.

Mutaciones en los genes relacionados con el metabolismo de la glucosa pueden alterar el grado de captación de FDG por parte de los tumores. Aquellos con expresión exagerada del transportador de hexosa GLUT1 son más ávidos para la glucosa (163-165). Un estudio reciente sugiere que la expresión disminuida de ese transportador (GLUT1) y la expresión exagerada del cotransportador sodio-glucosa SGLT-2 se relaciona con falsos negativos en la PET/TC en las adenopatías metastásicas del carcinoma de pulmón no de células pequeñas (166). Por otro lado, se ha publicado que entre el 28% y el 47% de los cánceres de mama no expresan GLUT1 suficiente para ser ávidos para la FDG (167,168).

Como se ha comentado previamente, este es un estudio descriptivo que pretende generar hipótesis y cuyos resultados no son extrapolables a la población general. Obviamente, es necesario un estudio prospectivo, con un tamaño muestral mayor y con un análisis anatomopatológico homogéneo y controlado de los casos de CDIS, para validar nuestros

resultados. No obstante, de confirmarse, tendrían un gran impacto en el diagnóstico y el manejo de los CDIS, sobre todo si los ensayos clínicos, ya en marcha (148-150), concluyen que los tumores in situ considerados de bajo riesgo pueden manejarse solamente con vigilancia. Gracias a la imagen molecular, concretamente a la dbPET, podríamos identificar, en el momento del diagnóstico mediante la biopsia (BAG o BAV) aquellos CDIS indolentes, candidatos a seguimiento activo, minimizando la posibilidad de infraestimación.

Como hemos dicho, los CDIS suponen hasta un 25% de los cánceres de mama diagnosticados en la actualidad, de ellos, hasta un 50% podría cumplir criterios de bajo riesgo (99,114). Así, serían muchas las mujeres beneficiadas, que evitarían tener que someterse a tratamientos agresivos con los efectos adversos tanto físicos como psicológicos que conllevan.





CONCLUSIONES



6 CONCLUSIONES

Los resultados anteriores nos inducen a las siguientes conclusiones:

- 1.- La RM es una técnica muy sensible capaz de diagnosticar, en este estudio, el 100% de los tumores.
- 2.- Según los resultados de esta investigación, una RM negativa, con hallazgos clasificados como BI-RADS 1-3, permitiría obviar la biopsia.
- 3.- La especificidad de la RM fue baja y se asoció a una tasa de falsos positivos que no es aceptable.
- 4.- La dbPET identificó todos los carcinomas infiltrantes incluidos en su campo de visión excepto uno, de 0,1 cm. Sin embargo, tiene el inconveniente de no detectar los tumores próximos a la pared torácica.
- 5.- La especificidad del dbPET fue mayor que la de la RM, pero no suficiente para excluir malignidad en las lesiones BI-RADS 4
- 6.- Nuestros resultados descartan aconsejar el uso de la RM y de la dbPET para diagnosticar, de forma fiable, malignidad o evitar biopsias entre las lesiones categorizadas como BI-RADS 4 mediante mamografía o ecografía.
- 7.- Al analizar las causas de los falsos negativos de la dbPET, pudimos ver que un porcentaje importante de los mismos correspondían a carcinoma ductales in situ de bajo riesgo.
- 8.- Los resultados de esta investigación sugieren que la imagen metabólica puede ayudar a identificar, dentro de los carcinomas ductales in situ, un subgrupo de lesiones indolentes, que podrían ser candidatas a seguimiento activo, disminuyendo la tasa de infraestimación. Este hecho resalta la posible utilidad de esta técnica de imagen en la clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA



7 BIBLIOGRAFIA

- 1.- Globocan 2018. <http://gco.iarc.fr/today>. World Health Organization. ©International Agency for Research on Cancer 2019. Acceso 09/05/2019
- 2.- Boletín Epidemiológico de Galicia 2018;vol XXX, nº6.
- 3.- Schwartz FG, Hughes KS, Lynch TH, et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. Cancer 2008;113:2627-2637
- 4.- Lakhani S, Ellis I, Schnitt S. WHO classification of tumours of the breast. Cuarta ed. Lyon: IARC press; 2014
- 5.- Edge S, Byrd D, Compton C. Part VII Breast. In AJCC Cancer Staging Manual. Séptima ed. Chicago: Springer p. 345-376.
- 6.- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc. Natl Acad. Sci USA 2001;98:10869–10874
- 7.- Salomon A. Beiträge zur pathologie und klinik der mammacarcinome. Arch Klin Chir 1913;101:573-668
- 8.- Egan R. L. Experience with mammography in a tumor institution: evaluation of 1.000 cases. Radiology 1960;75:894- 900
- 9.- Gros C. M. Méthodologie: symposium sur le sein. J.Radiol Electr Med Nucl 1967;48:638-655
- 10.- Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225:165–175
- 11.- Young KC, Oduko JM. Radiation doses received in the United Kingdom Breast Screening Programme in 2010 to 2012. BJR 2016; 89: 20150831
- 12.- Cole-Beuglet C, Beique RA. Continuous ultrasound B-scanning of palpable breast masses. Radiology 1975;117:123-128
- 13.- Sood R, Rositch AF, Shakoob D, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Glob Oncol 2019;5:1-17.

- 14.- Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess* 2015;19:i-xxv, 1-136.
- 15.- Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol* 2008;18:2817-2825
- 16.- Fornvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, et al. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol* 2010;51:240-247
- 17.- Skaane P, Bandos SS, Gur AI, et al. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:489-496
- 18.- Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:199-204
- 19.- Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999;212:543-549
- 20.- Abraham DC, Jones RC, Jones SE et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996;78:91-100
- 21.- Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG Jr et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001;11:531-546
- 22.- Baxter GC, Graves MJ, Gilbert FJ, et al. A meta-analysis of the diagnostic performance of diffusion MRI for breast lesion characterization. *Radiology* 2019;291:632-641
- 23.- Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol* 2015;25:3669-3678
- 24.- Galati F, Luciani ML, Caramanico C. Breast Magnetic Resonance Spectroscopy at 3 T in Biopsy-Proven Breast Cancers: Does Choline Peak Correlate With Prognostic Factors? [Invest Radiol](#) 2019;54:767-773

- 25.- Tozaki M, Sakamoto M, Oyama, Y et al. Predicting pathological response to Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative ¹H MR spectroscopy using the external standard method. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:895-902
- 26.- Partridge S, Zhang Z, Newitt DC, et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in Neoadjuvant treatment of breast cancer: The ACRIN 6698 multicenter trial. *Radiology* 2018;289:618-627
- 27.- Thajur V, Kutty RV. Recent advances in nanotheranostics for triple negative breast cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;28:430
- 28.- Peñuelas Sánchez. Radiofármacos PET. *Revista Española de Medicina Nuclear* 2001;20:477-498
- 29.- Koolen BB, Aukema TS, González Martínez AJ, et al. First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57:92-100
- 30.- Teixeira SC, Rebolledo JF, Koolen BB, et al. Evaluation of a hanging-breast PET system for primary tumor visualization in patients with stage I-III breast cancer: comparison with standard PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:1307-1314
- 31.- Koolen BB, Vidal-Sicart S, Benlloch Babiera JM, et al. Evaluating heterogeneity of primary tumor (18)F-FDG uptake in breast cancer with a dedicatedbreast PET (MAMMI): a fleiability study based on correlation with PET/TC. *Nucl Med Commun* 2014;35:446-452
- 32.- American College of Radiology: Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of radiology, 1995; American College of Radiology: Illustrated breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADSTM). Reston, VA: American College of Radiology, 1998
- 33.- D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB: ACR BI-RADS atlas, breast imaging reporting and data system, 5th edition. Reston, VA: American College of radiology, 2013; Mercado CL: BI-RAADS Update. *Radiol Clin N Am* 2014;52:481-487
- 34.-Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I; European Society of Breast Imaging. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol*. 2007;17:581-8. Erratum in: *Eur Radiol* 2007 Feb;17:589. Tarvidon, Anne [corrected to Tardivon, Anne]
- 35.- Keyzer-Dekker CM, De Vries J, van Esch L, et al. Anxiety after an abnormal screening mammogram is a serious problem. *Breast* 2012; 21:83-88

- 36.- Bond M, Pavey T, Welch K, et al. Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med* 2013;18:54-61
- 37.- Lee HJ, Kim EK, Kim MJ, et al. Observer variability of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) for breast ultrasound. *Eur J Radiol* 2008;65:293–298
- 38.- Elverici E, Barça AN, Aktaş H, et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:189-194
- 39.- Partridge SC, Nissan N, Rahbar H, et al. Diffusion-weighted breast MRI: clinical applications and emerging techniques. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:337-355
- 40.- Strobel K, Schrading S, Hansen NL, et al. Assessment of BI-RADS category 4 lesions detected with screening mammography and screening US: Utility of MR imaging. *Radiology* 2015;274:343-351
- 41.- Bennani-Baiti B, Baltzer PA. MR imaging for diagnosis of malignancy in mammographic microcalcifications: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2017;283:692-701
- 42.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA cancer J Clin* 2018;68:7-30
- 43.- Barnes NL, Dimopoulos N, Williams KE, et al. The frequency of presentation and clinicopathological characteristics of symptomatic versus screen detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:249-254
- 44.- Liberman L, Abramson AF, Squires FB, et al. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:35–40
- 45.- Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, et al. Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology* 2001;221:495–503
- 46.- Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy. *Radiology* 2007;242:388–395
- 47.- Bent CK, Bassett LW, D’Orsi CJ, et al. The positive predictive value of BIRADS microcalcification descriptors and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1378–1383
- 48.- Bickelhaupt S, Paech D, Laun FB, et al. Maximum intensity breast diffusion MRI for BI-RADS 4 lesions detected on X-ray mammography. *Clin Radiol* 2017;72:900.e1-900.e8
- 49.- Maltez de Almeida JR, Gomes AB, Barros TP, et al. Subcategorization of Suspicious Breast Lesions (BI-RADS Category 4) According to MRI Criteria: Role of Dynamic

Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:222-231

50.- Thomas ET, De Mar C, Glasziou P, et al. Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17:808-818

51.- Rosen P, Snyder RE, Foote FW, Wallace T. Detection of occult carcinoma in the apparently benign breast biopsy through specimen radiography. *Cancer* 1970; 26:944–952

52.- Betsill WL, Jr, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GF. Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978;239:1863–1867.

53.- Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:223-235

54.- Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses'Health Study. *Cancer* 2005;103:1778-1784.

55.- Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, et al. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol* 2015;28:662–9.

56.- Maxwell AJ, Clements K, Hilton B, et al. Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:429-435

57.- Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-896

58.- Elshof LE, Schimdt MK, Rutgers EJT, et al. Cause-specific mortality in a population-based cohort of 9799 women treated for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg* 2018;267:952-958;

59.- Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T, et al. Second events following ductal carcinoma in situ of the breast: a register-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:929–938

60.- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707–1716

- 61.- Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, et al. Risk of death from breast cancer after treatment for ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2017;104:1506-1513
- 62.- Sagara Y, Mallory MA, Wong S, et al. Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ. *JAMA Surg* 2015;150:739-745
- 63.- Gruber IV, Hartkopf AD, Hahn M, et al. Relationship between hematogenous tumor cell dissemination and cellular immunity in DCIS Patients. *Anticancer Res.* 2016;36:2345–2351
- 64.- Banys M, Hahn M, Gruber I, et al. Detection and clinical relevance of hematogenous tumor cell dissemination in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:531–538
- 65.- Klein CA. Parallel progression of primary tumor and metastases. *Nat Rev Cancer* 2009;9:302-312
- 66.- Balleine RL, Webster LR, Davis S et al. Molecular grading of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin. Cancer Res* 2008;14:8244–8252
- 67.- Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J. Natl Cancer Inst* 2006;98:262-272
- 68.- Visser LL, Groen EJ, van Leeuwem FE, et al. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:835-845
- 69.- Pruneri G, Lazzeroni M, Bagnardi V, et al. The prevalence and clinical relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Oncol* 2017;28:321–328
- 70.- Campbell MJ, Baehner F, O'Meara T, et al. Characterizing the immune microenvironment in high-risk ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161:17–28
- 71.- Teo NB, Shoker BS, Jarvis C, et al. Angiogenesis and invasive recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2003;39:38–44
- 72.- Adler EH, Sunkara JL, Patchefsky AS, et al. Predictors of disease progression in ductal carcinoma in situ of the breast and vascular patterns. *Hum Pathol* 2012;43:550–556
- 73.- Onega T, Weaver DL, Frederick PD, et al. The diagnostic challenge of low-grade ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 2017;80:39–47

- 74.- Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg* 2015;262:623–631
- 75.- Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: a systematic review. *J Cancer* 2011;2:232–261
- 76.- Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21–29
- 77.- Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2003;39:622–630
- 78.- Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: a systematic review. *J Cancer* 2011;2:232–261
- 79.- Ravaioli S, Tumedei MM, Foca F, et al. Androgen and oestrogen receptors as potential prognostic markers for patients with ductal carcinoma in situ treated with surgery and radiotherapy. *Int J Exp Pathol* 2017;98:289–295
- 80.- Tumedei MM, Silvestrini R, Ravaioli S, et al. Role of androgen and estrogen receptors as prognostic and potential predictive markers of ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Biol Markers* 2015;30:e425–428
- 81.- Poulakaki N, Makris GM, Papanota AM, et al. Ki-67 expression as a factor predicting recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18:157–167.e6
- 82.- Balleine RL, Webster LR, Davis S, et al. Molecular grading of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2008;14:8244-8252
- 83.- Pang JM, Gorringer KL, Fos SB. Ductal carcinoma in situ – update on risk assessment and management. *Histopathology* 2016;68:96-109
- 84.- Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:183–189
- 85.- Holmes P, Lloyd J, Chervoneva I, et al. Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma in situ of the breast treated with excision alone. *Cancer* 2011;117:3650–3657

- 86.- Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2012;106:1160–1165
- 87.- Borgquist S, Zhou W, Jirström K, et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2015;15:468
- 88.- Williams KE, Barnes NL, Cramer A, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol.* 2015;26:1019–1025
- 89.- Pang JB, Savas P, Fellowes AP, et al. Breast ductal carcinoma in situ carry mutational driver events representative of invasive breast cancer. *Mod Pathol.* 2017;30:952–963
- 90.- de Roos MA, de Bock GH, de Vries J, et al. P53 overexpression is a predictor of local recurrence after treatment for both in situ and invasive ductal carcinoma of the breast. *J Surg Res* 2007;140:109–114
- 91.- Generali D, Buffa FM, Deb S, et al. COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment. *Br J Cancer* 2014;111:46–54
- 92.- Ruibal A, Abdulkader I, Gude F et al. The immunohistochemical expression of cyclooxygenase 2 is inversely associated with (18)F-FDG-PET SUV values in non-small-cell lung cancers. Initial results. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:11-14
- 93.- <https://clinicaltrials.gov/>; Identifier: NCT02766881
- 94.- Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J. Natl Cancer Inst* 1975;55: 231–273
- 95.- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med* 1988;319:525–532
- 96.- Reis-Filho JS, Simpson PT, Gale T, et al. The molecular genetics of breast cancer: the contribution of comparative genomic hybridization. *Pathol. Res. Pract* 2005;201:713–725
- 97.- Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, et al. Molecular evolution of breast cancer. *J. Pathol* 2005;205:248–254
- 98.- Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011;223:307-317

- 99.- Ponti A, Ronco G, Lynge E, et al. Low-grade screen-detected ductal carcinoma in situ progresses more slowly than high-grade lesions: evidence from an international multi-centre study. *Breast Cancer Research and Treat* 2019;177:761-761
- 100.- Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc. Natl Acad. Sc. USA* 2003;100:5974–5979
- 101.- Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J. Natl Cancer Inst* 2006;98:262-272
- 102.- Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96
- 103.- Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol* 2007;31:417–426
- 104.- Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am. J. Surg. Pathol* 2008;32:513–523
- 105.- Fazzari MJ, Greally JM. Epigenomics: beyond CpG islands. *Nat. Rev. Genet* 2004;5:446–455
- 106.- Widschwendter M, Jones PA. DNA methylation and breast carcinogenesis. *Oncogene* 2002;21:5462–5482
- 107.- Hu M, Yao J, Cai L, et al. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. *Nat. Genet* 2005;37:899–905
- 108.- Hu M, Yao J, Carroll DK, et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell* 2008;13:394–406
- 109.- Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic alterations in ductal carcinoma in situ-associated myoepithelial cells: biologic and diagnostic implications. *Am. J. Surg. Pathol* 2009;33:227–232
- 110.- Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010;57:171-192
- 111.- Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *EJC* 2015;51:2296-2303

- 112.- Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomized, open-label, international multicenter, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ – The LORD study. *Eur J Cancer* 2015;51:1497-1510
- 113.- Hwang EF, Hyslop T, Lynch T, et al. The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open* 2019;9:e026797
- 141.- van Luijt PA, Heijnsdijk EAM, Fracheboud J, et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Research* 2016;18:47
- 115.- Soumian, S, Verghese, ET, Booth, M, et al. Concordance between vacuum assisted biopsy and postoperative histology: implications for the proposed low risk DCIS trial (LORIS). *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1337–1340
- 116.- Pilewskie, M, Stempel, M, Rosenfeld, H, et al. Do LORIS trial eligibility criteria identify a ductal carcinoma in situ patient population at low risk of upgrade to invasive carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2016;23:3487–3493
- 117.- Grimm, LJ, Ryser, MD, Partridge, AH, et al. Surgical upstaging rates for vacuum assisted biopsy proven DCIS: implications for active surveillance trials. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3534– 3540
- 118.- Patel, GV, Van Sant, EP, Taback, B, et al. Patient selection for ductal carcinoma in situ observation trials: are the lesions truly low risk? *Am J Roentgenol* 2018;211:712– 713
- 119.- Jakub, JW, Murphy, BL, Gonzalez, AB, et al. A validated Nomogram to predict upstaging of ductal carcinoma in situ to invasive disease. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2915– 2924
- 120.- Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: Review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol* 2005;54:55-61
- 121.- Yamada T, Mori N, Watanabe M, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics* 2010;30:1183-1198
- 122.- Evans A, Pinder S, Wilson R, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:1307– 1311

- 123.- Rauch GM, Hobbs BP, Kuerer HM, et al. Microcalcifications in 1657 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast: correlation with clinical, histopathologic, biologic features, and local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2016;23:482–489
- 124.- Holmberg L, Wong YN, Tabar L, et al. Mammography casting-type calcification and risk of local recurrence in DCIS. Analyses from a randomised study. *Br J Cancer* 2013;108:812-819
- 125.- Lee MH, Ko EY, Han BK, et al. Sonographic findings of pure ductal carcinoma in situ. *J Clin Ultrasound* 2013;41:465-471
- 126.- Park JS, Park YM, Kim EK, et al. Sonographic findings of high-grade and non-high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Ultrasound Med* 2010;29:1687-1697
- 127.- Jansen SA, Newstead GM, Abe H, et al. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology* 2007;245:684-691
- 128.- Rosen EL, Smith-Foley SA, De Martini WB, et al. BI-RADS MRI enhancement characteristics of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2007;13:545-550
- 129.- Baltzer P, Mann RM, Lima M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast-a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. [Eur Radiol](#) 2019 [Epub ahead of print]
- 130.-LeBihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407
- 131.- Nadrljanski MM, Markovic BB, Milosevic ZC. Breast ductal carcinoma in situ: morphologic and kinetic MRI findings. *Iran J Radiol* 2013;10:99–102
- 132.- Hussein H, Chung C, Moshonov H, et al. Evaluation of apparent diffusion coefficient to predict grade, microinvasion, and invasion in ductal carcinoma in situ of the breast. *Acad Radiol* 2015;22:1483-1488
- 133.- Rahbar H, Parsian S, Lam DL, et al. Can MRI biomarkers at 3 Tesla Identify low risk ductal carcinoma in situ? *Clin Imaging* 2016;40:125–129
- 134.-Kim KW, Kuzmiak CM, Kim YJ, et al. Diagnostic Usefulness of Combination of Diffusion-weighted Imaging and T2WI, Including Apparent Diffusion Coefficient in Breast Lesions: Assessment of Histologic Grade. *Acad Radiol* 2018;25:643-652
- 135.- Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordination Group for Breast Screening Pathology. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in

- breast cancer screening. NHSBSP Publication. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2017 (pdf disponible en <https://www.rcpath.org/uploads/assets/4b16f19c-f7bd-456c-b212f557f8040f66/g150-non-op-reporting-breast-cancer-screening-feb17.pdf>)
- 136.- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410
- 137.- Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod. Pathol* 1998;11:155-168
- 138.- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46:1296-1361
- 139.- Ramírez-Galván YA, Cardona-Huerta S, Ibarra-Fombona E, et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) value to evaluate BI-RADS 4 breast lesions: correlation with pathological findings. *Clinical Imaging* 2015;39:51-55
- 140.- Leithner D, Wengert G, Helbich T, et al. MRI assessment of BI-RADS 4 lesions. *Top Magn Reson Imaging* 2017;26:191-199
- 141.- Jang JY, Kim SM, Bohyoung K. Clinical significance of interval changes in breast lesions initially categorized as probably benign on breast ultrasound. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6415
- 142.- Moon HJ, Kim E-K, Kwak JY, et al. Interval growth of probably benign breast lesions on follow-up ultrasound: how can these be managed? *Eur Radiol* 2011;21:908-918
- 143.- Moon HJ, Kim E-K, Kwak JY, et al. Malignant lesions initially categorized as probably benign breast lesions: retrospective review of ultrasonographic, clinical and pathologic characteristics. *Ultrasound Med Biop* 2010;36:551-559
- 144.- Bitencourt AG, Lima EN, Macedo BR, et al. Can positron emission mammography help to identify clinically significant breast cancer in women with suspicious calcifications on mammography? *Eur Radiol* 2017; 27:1893-1900
- 145.- AdejoluM, Huo L, Rohren E, et al. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:W304-314
- 146.- Bitencourt AGV, Lima ENP, Chojniak R, et al. Correlation between PET-CT results and histological and immunohistochemical findings in breast carcinomas. *Radiol Bras* 2014;47:67-73

- 147.- O'Connor MK, Tran TD, Swanson TN, et al. Improved visualization of breast tissue on a dedicated breast PET system through ergonomic redesign of the imaging table. *EJNMMI Research* 2017;7:100
- 148.- Solin LJ. Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: present approaches and future directions. *Curr Oncol Rep* 2019;21:33
- 149.- Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-613
- 150.- Mardekian SK, Bombonati A, Palazzo JP. Ductal carcinoma in situ of the breast: the importance of morphologic and molecular interactions. *Human Pathology* 2016;49:114-123
- 151.- Pereira NR, Curi C, Osório CABT, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Patients with Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy Provides Early Prediction of Pathological Response - A Prospective Study. *Sci Rep.* 2019;9:16372
- 152.- Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2006;18:3495-3502
- 153.- Mavi A, Urhan M, Yu JQ, Zhuang H, Houseni M, Cermik TF, Thiruvengkatasamy D, Czerniecki B, Schnall M, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. *J Nucl Med* 2006;47:1440-1446
- 154.- Fujioka T, Kubota K, Toriihara A, et al. Tumor characteristics of ductal carcinoma in situ of breast visualizes on [F-18]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: Results from a retrospective study. *World J Radiol* 2016;8:743-749
- 155.- Fujii T, Yajima R, Tatsuki H, et al. 18F- fluorodeoxyglucose uptake as predictor for invasion in preoperatively diagnosed breast ductal carcinoma in situ. Significance in cases without mass formation. *Molecular and Clinica Oncology* 2017;7:183-187
- 156.- Seo YY, Yoo IR, Park SY, et al. Ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion: correlation of FDG uptake with histological and biological prognostic factors. *Breast Cancer* 2016;24:353-361
- 157.- Yoon HJ, Kim Y, Kim BS. Intratumoral metabolic heterogeneity predicts invasive components in breast ductal carcinoma in situ; *Eur Radiol* 2015;25:3648-3658

- 158.- Azuma A, Tozaki M, Ito K, et al. Ductal carcinoma in situ: correlation between FDG-PET/CT and histopathology. *Radiat Med* 2008;26:488-493
- 159.- Shilling K, Narayanan D, Kalinyak JE, et al. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2011;38:23-36
- 160.- Moscoso A, Ruibal A, Domínguez-Prado I, et al. Texture analysis of high-resolution dedicated 18F-FDG PET images correlates with immunohistochemical factors and subtype of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:196-206
- 161.- Sasada S, Shiroma N, Goda N, et al. The relationship between ring-type dedicated breast PET and immune microenvironment in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;117:651-657
- 162.- Onega T, Weaver DL, Frederick PD, et al. The diagnostic challenge of low-grade ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer*. 2017;80:39–47
- 163.- Avril N, Menzel M, Dose J, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001;42:9-16
- 164.- Jadvar H, Alavi A, Gambhir SS. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization. *J Nucl Med* 2009;50:1820-1827
- 165.- Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, et al. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:223-230
- 166.- Taira N, Atsumi E, Nakachi S, et al. Comparison of GLUT-1, SGLT-1, and SGLT-2 expression in false-negative and true-positive lymph nodes during the 18F-FDG PET/CT mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;123:30–35
- 167.- Kuo SJ, Wu YC, Chen CP, et al. Expression of glucose transporter- 1 in Taiwanese patients with breast carcinoma – a preliminary report. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:339-345
- 168.- Laudanski P, Koda M, Kozłowski L, et al. Expression of glucose transporter GLUT-1 and estrogen receptors ER-alpha and ER-beta in human breast cancer. *Neoplasma* 2004;51:164-168



LISTADO DE ARTÍCULOS FRUTO DE ESTA TESIS



Los resultados de esta investigación han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- Graña L, Herranz M, Domínguez-Prado I, Argibay S, Villares A, Ruibal A, Vázquez Caruncho M. Dedicated breast PET value to evaluate BI-RADS 4 breast lesions. European Journal of Radiology 2018; 108:201-207. Factor de impacto de 2,948 (Q2, primer tercil)
- Graña L, Herranz M, Domínguez-Prado I, et al. Can dedicated breast PET help to reduce overdiagnosis and overtreatment by differentiating between indolent and potentially aggressive ductal carcinoma in situ? European Radiology 2019;30:514-522. Factor de impacto de 3,962 (Q1)

Durante el desarrollo de este trabajo hemos publicado otros artículos relacionados con la patología mamaria:

- Graña L, Vázquez Caruncho M, Villares Armas A. Management Of Late Seroma In Patients With Breast Implants: The Role Of The Radiologists. The Breast Journal 2016; Nov;22:705-707. Factor de impacto de 2,433 (Q3)
- Graña L. Breast Cancer Screening in Spain. SBI News 2018; 3:18-19
- Graña L, Herranz M, Maciñeira F, Vázquez-Caruncho M, Villares A. Apparent diffusion coefficient: potential biomarker for complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. The Breast Journal 2019; doi: 10.1111/tbj.13589. Factor de impacto de 2,433 (Q3)

ANEXOS



ANEXO 1.- TERMINOLOGÍA BI-RADS

MAMOGRAFÍA		
Composición tisular	a. Predominio graso b. Tejido fibroglandular disperso c. Heterogéneamente denso d. Densidad extrema	
Masas	Morfología	Oval Redonda Irregular
	Márgenes	Circunscritos Ocultos Microlobulados Borrosos Espiculados
	Densidad	Densos Misma densidad Baja densidad Baja densidad con grasa
Calcificaciones	Típicamente benignas	Cutáneas Vasculares Groseras En forma de vara Redondeadas Centro radiotransparente Distróficas Lechada de cal Suturas
	Sospechosas	Amorfas Heterogéneas groseras Pleomórficas finas Lineales finas o ramificadas
	Distribución	Difusas Regional Agrupadas Lineal Segmentaria
Distorsión de la arquitectura		
Asimetrías	Asimetría Asimetría global Asimetría focal Asimetría en desarrollo	
Ganglio linfático intramamario		
Lesión cutánea		
Ducto dilatado solitario		
Hallazgos asociados	Retracción cutánea Retracción del pezón Engrosamiento cutáneo Engrosamiento trabecular Adenopatía axilar Distorsión de la arquitectura Calcificaciones	
Localización de la lesión	Lateralidad Cuadrante y referencia horaria Profundidad Distancia al pezón	

ECOGRAFÍA		
Composición tisular (solo para cribado)	a. Ecoestructura homogénea-grasa b. Ecoestructura homogénea-fibroglandular c. Ecoestructura heterogénea	
Masas	Morfología	Oval Redonda Irregular
	Orientación	Paralela No paralela
	Márgenes	Circunscritos No circunscritos - Borrosos - Angulados - Microlobulados - Espiculados
	Patrón ecogénico	Anecoico Hiperecogénico Complejo Hipoecogénico Isoecogénico Heterogéneo
	Hallazgos acústicos posteriores	Sin hallazgos acústicos posteriores Refuerzo posterior Sombra acústica Patrón combinado o mixto
Calcificaciones	Dentro de una masa Fuera de una masa Intraductales	
Hallazgos asociados	Distorsión de la arquitectura	
	Cambios en los conductos	
	Cambios en la piel	Engrosamiento Retracción
	Edema	
	Vascularización	Ausente Interna En anillo
	Elastografía	Blando Intermedio Duro
Casos especiales	Quiste simple Microquistes agrupados Quiste complicado Masa cutánea Cuerpo extraño, incluyendo implantes Ganglios linfáticos - intramamarios Ganglios linfáticos - axilares	
	Alteraciones vasculares	Malformaciones arteriovenosas Pseudoaneurismas Enfermedad de Mondor
	Colección postquirúrgica	
	Necrosis grasa	

RESONANCIA MAGNÉTICA					
Cantidad de tejido fibroglandular	Casi completamente graso Tejido fibroglandular disperso Tejido fibroglandular heterogéneo Tejido fibroglandular extremo		Características asociadas	Retracción del pezón Invasión del pezón Retracción cutánea Invasión cutánea - Directa - Carcinoma inflamatorio Adenopatía axilar Invasión del músculo pectoral Infiltración pared torácica Distorsión de la arquitectura	
Realce de fondo del parénquima	Grado	Mínimo Leve Moderado Importante			
	Simetría	Simétrico Asimétrico			
Focos			Lesiones con grasa	Ganglios linfáticos - Normal - Anormal Necrosis grasa Hamartoma Seroma/hematoma postquirúrgico con grasa	
Masas	Morfología	Oval Redonda Irregular			
	Márgenes	Circunscritos No circunscritos - Irregulares - Espiculados	Localización de la lesión	Localización Profundidad	
	Patrón de realce interno	Homogéneo Heterogéneo En anillo Septos internos hipointensos			
Realce no masa	Distribución	Focal Lineal Segmentaria Regional Regiones múltiples Difuso	Evaluación de la curva cinética Curva intensidad de señal / tiempo	Fase inicial	Lenta Media Rápida
	Patrón de realce interno	Homogéneo Heterogéneo En empedrado Reticular/dendrítico		Fase tardía	Persistente Meseta Lavado
	Ganglio intramamario			Implantes	Material y luz
Lesión cutánea			Localización		Subglandular Retropectoral
Hallazgos sin realce	Ducto hiperintenso en las secuencias potenciadas en T1 Quites Colecciones postquirúrgicos (hematoma/seroma) Engrosamiento cutáneo y trabecular tras tratamiento Masas sin realce Distorsión de la arquitectura Vacio de señal por cuerpos extraños, clips, etc		Alteración del contorno		Abombamiento focal
			Silicona intracapsular		
			Silicona extracapsular		
			Gotas de agua		
			Líquido periprotésico		

ANEXO 2.- RECOMENDACIONES BI-RADS

CATEGORÍA	RECOMENDACIÓN	PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD
Categoría 0: Incompleta	Mamografía: Precisa evaluación adicional con técnicas de imagen o mamografías previas para comparar Ecografía y RM: Precisa evaluación adicional con técnicas de imagen	N/A
Categoría 1: Negativa	Cribado rutinario	0%
Categoría 2: Benigna	Cribado rutinario	0%
Categoría 3: Probablemente benigna	Seguimiento a intervalo corto (6 meses)	>0% - ≤2%
Categoría 4: Sospechosa - 4a: Sospecha baja - 4b: Sospecha moderada - 4c: Sospecha alta	Diagnóstico histológico	>2% - ≤10% >10% - ≤ 50% >50% - < 95%
Categoría 5: Altamente sugerente de malignidad	Diagnóstico histológico	≥95%
Categoría 6: Carcinoma confirmado histológicamente	Tratamiento	N/A

ANEXO 3.- DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE GALICIA



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 19/04/2016 o estudo:

Título: Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI

Promotor: Lucía Graña López

Tipo de estudo: Outros

Versión: Versión 1. Marzo 2016

Código do Promotor: LGL-MAM-2016-01

Código de Rexistro: 2016/174

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
Hospital Universitario Lucus Augusti	Lucía Graña López

En Santiago de Compostela, a 19 de abril de 2016

O secretario



Juan M. Vázquez Lago

ANEXO 4.- CONTRATO



CÓDIGO DE PROTOCOLO: LGL-MAM-2016-01

CONTRATO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL NO-EPA

En Santiago de Compostela a 12 de julio de 2016

REUNIDOS

De una parte:

D^a. Lucía Graña López con DNI nº 33347369Z del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Lucus Augusti, con domicilio a efectos de este contrato en C/ Ulises Romero, Nº1. 27003. Lugo, en calidad de **Promotor/ Investigador**, actuando en su propio nombre y derecho. (en adelante PROMOTOR/INVESTIGADOR)

De la otra parte:

D^{ña}. MARÍA JESÚS GÓMEZ-REINO GARRIDO, con D.N.I. nº 51450408Y. Directora de la Fundación para a Investigación, Desenvolvemento e Innovación Ramón Domínguez con domicilio a efectos de este contrato en Travesía de la Choupana, s/n., en calidad de Directora Gerente de la Fundación Ramón Domínguez. En adelante Fundación Ramón Domínguez.

Todos ellos con la capacidad legal necesaria para el otorgamiento de este CONTRATO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL NO-EPA, que mutuamente se reconocen de acuerdo a los siguientes:

ANTECEDENTES

1. D^a. Lucía Graña López como PROMOTOR/ INVESTIGADOR, desea que en el Hospital Universitario Lucus Augusti se realice en el Servicio de Radiodiagnóstico, por D^a. Lucía Graña López un Estudio, titulado, "Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI".
2. La conveniencia de la realización de dicho Estudio Observacional NO-EPA, fue propuesta por el Servicio de Radiodiagnóstico, a la Dirección del "Centro Sanitario" Hospital Universitario Lucus Augusti.
3. El PROMOTOR/ INVESTIGADOR, redactó el correspondiente Protocolo (Anexo I), para efectuar dicho estudio; uniéndose al expediente y adjuntando copia en prueba de conformidad.
4. Dicho Protocolo es el mismo que ha sido evaluado y aprobado por el COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA, e incorpora todas las modificaciones realizadas por éste (Anexo II).



CÓDIGO DE PROTOCOLO: LGL-MAM-2016-01

5. Basándose en lo expuesto, las partes acuerdan formalizar el presente contrato con sujeción a las siguientes:

CLÁUSULAS

CLÁUSULA 1ª. TIPO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL NO-EPA

El Investigador /Promotor se compromete a realizar el Estudio Observacional NO-EPA descrito en el NÚMERO UNO de los anteriores Antecedentes.

CLÁUSULA 2ª. PROTOCOLO

- a) Dicho estudio se realizará siguiendo las indicaciones del Protocolo elaborado por el Investigador / Promotor que forma parte de este acuerdo y se adjunta al expediente.
- b) El Estudio dispone del informe favorable del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA que se adjunta al expediente.

CLÁUSULA 3ª. NORMATIVAS ÉTICO-LEGALES

Se acuerda que el Estudio será realizado de acuerdo con las normas internacionales referentes a la realización de este tipo de estudios, recogidas en las "International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies" (CIOMS/OMS), 1991, las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) 1998 y la Orden estatal 3470/2009 del 16 de diciembre.

Además de:

- a) Las disposiciones de la Declaración de Helsinki.
- b) Las Normas de Buena Práctica Clínica.
- c) La legislación española y gallega aplicables en materia de Investigación Clínica, Estudios Postautorización, Documentación Clínica, Confidencialidad y Protección de Datos.

CLÁUSULA 4ª. INVESTIGADOR PRINCIPAL Y EQUIPO INVESTIGADOR

El Estudio será realizado por el Servicio de Radiodiagnóstico, actuando como Investigadora Principal Dª. Lucía Graña López y como Investigadores colaboradores:

Manuel Vázquez Caruncho. Con DNI nº 32426801K

Michel Herranz Carnero. Con DNI nº 03460073E

Ángeles Villares Armas. Con DNI nº 33849486H

Para cualquier variación de los integrantes del Equipo Investigador, se deberá solicitar la autorización previa del Investigador / Promotor del estudio.



CÓDIGO DE PROTOCOLO: LGL-MAM-2016-01

CLÁUSULA 5ª. DESIGNACIÓN DEL MONITOR

El Investigador / Promotor, no designará o monitor para este Estudio debido a que no lo considera necesario.

CLÁUSULA 6ª. SUMINISTRO DE LA DOCUMENTACIÓN Y MATERIAL FARMACOLÓGICO O SANITARIO

El Investigador / Promotor se obliga a facilitar al equipo Investigador la debida documentación del fármaco/s o material/es sanitario/s objeto de estudio y los formularios de Registro de Datos, los cuales serán devueltos al Investigador / Promotor una vez terminado el Estudio.

CLÁUSULA 7ª. PACIENTES A INCLUIR Y PRESUPUESTO

El Investigador / Promotor acuerda hacer efectiva la cantidad de 0,00Euros por paciente concluido y evaluable como se describe en el Protocolo. El número previsto de pacientes a incluir será de 50 pacientes.

A mayores se efectuará un pago de 600€ en concepto de Gestión Administrativa a la Fundación Ramón Domínguez, a la firma del contrato. Se solicita y concede exención de tasas.

El PROMOTOR hace constar que no se han establecido ni se establecerán acuerdos ajenos al presente contrato con el Investigador Principal, y/o sus colaboradores de los que deriven directa o indirectamente, retribuciones económicas adicionales, contraprestaciones en especie o que contradigan o excepcionen lo firmado en este contrato.

CLÁUSULA 8ª. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Investigador Principal se obliga a informar debidamente a los pacientes sujetos del Estudio de los objetivos del estudio, metodología, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, debiendo firmar la correspondiente autorización.

CLÁUSULA 9ª. INICIO DEL ESTUDIO

Las partes conocen y aceptan que solamente podrán comenzar el estudio en el centro cuando se haya obtenido el informe del CEIC correspondiente, la clasificación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, la conformidad de la Dirección del Centro. (NO Aplica)

CLÁUSULA 10ª. DURACIÓN DEL ESTUDIO

La duración prevista del presente Estudio se establece en 24 meses a partir de la firma de este contrato, estando previsto el fin del reclutamiento de pacientes en 12 meses. En caso de que el reclutamiento o la experimentación no hubieran finalizado en los respectivos plazos, las partes contratantes adoptarán, de común acuerdo, las disposiciones que estimen oportunas

Página 3 de 6



CÓDIGO DE PROTOCOLO: LGL-MAM-2016-01

CLÁUSULA 11ª. OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

El Investigador Principal se compromete, durante el periodo señalada en el protocolo del “Estudio”, a:

- Inclusión y seguimiento de sujetos especificados en el protocolo del “Estudio”
- Cumplimentación del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y envío de la información recogida de la manera que se detalla en el mismo.
- Estar de acuerdo y firmar, con el Protocolo del Estudio.
- Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el Estudio.
- Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del estudio.
- La elaboración del informe final del estudio, dando su acuerdo al mismo con su firma.

CLÁUSULA 12ª. OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR / PROMOTOR CON LA FUNDACION.

El INVESTIGADOR / PROMOTOR enviará a la Fundación Ramón Domínguez un informe anual a 31 de diciembre informando sobre la situación del Estudio y en el cual figurará el número de pacientes incluidos y las incidencias surgidas. Asimismo, enviará un informe final a la Fundación en los tres meses posterior al cierre del Estudio.

CLÁUSULA 13ª. PROPIEDAD DEL ESTUDIO

El promotor/investigador, en cuanto que es autor de la idea original, redactor del proyecto y ejecutor de la investigación clínica, es el autor intelectual de los datos, de los trabajos y de los resultados del Estudio Clínico, y le corresponden por tanto los derechos de autoría intelectual.

Fruto de la relación laboral del promotor/investigador con el Servicio Galego de Saúde, y en virtud del artículo 5.1 del texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual y del artículo 15 de la Ley de patentes, le corresponde al Servicio Galego de Saúde la titularidad y derechos de explotación de todos aquellos resultados, descubrimientos o inventos, patentables o no, realizados, obtenidos o generados en relación con el estudio clínico.

CLÁUSULA 14ª. VIGENCIA Y DESISTIMIENTO

Este contrato entrará en vigor en el momento de su firma por ambas partes y estará vigente durante el tiempo que dure la realización del Estudio. La finalización del mismo tendrá lugar cuando el Investigador Principal / Promotor entregue Informe Final.

Este contrato finalizará cuando el Estudio observacional se suspenda bien por alguna de las causas expuestas en el artículo 59 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en aquellos casos en los que sea de aplicación dicha legislación, o bien por terminar de mutuo acuerdo o a instancias de una de las partes en las siguientes circunstancias:


CÓDIGO DE PROTOCOLO: LGL-MAM-2016-01

- Imposibilidad de incluir un mínimo de pacientes que permitan la valoración final del estudio en un plazo razonable.
- Causas de fuerza mayor.
- En el caso de que un análisis intermedio de los datos existentes lo aconseje.
- A solicitud del Investigador Principal / Promotor o por causa debidamente justificada.

CLÁUSULA 15ª. COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Las partes firmantes se comprometen a la más estricta confidencialidad en el acceso, recogida y tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos sometidos a estudio clínico, al tiempo que se comprometen al estricto cumplimiento de la legislación vigente en la materia: Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, Ley 3/2005 de 7 de marzo de modificación de la Ley 3/2001 de Galicia sobre Normas reguladoras del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes y Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En particular, a utilizar los datos personales obtenidos en el desarrollo del estudio única y exclusivamente en la medida en que resulten necesarios para la gestión, planificación, desarrollo, estudio, ejecución o análisis de los resultados obtenidos a lo largo del mismo.

El Investigador Principal / Promotor se compromete a tratar la documentación, información, resultados y datos relacionados con el estudio conforme a su carácter confidencial y secreto, velando por la circulación restringida de dicha información y haciéndose responsable de que esta obligación sea cumplida por todas las personas que tengan acceso a ella, según lo pactado en este compromiso. Esta información incluye todos los materiales proporcionados por el Investigador / Promotor: Protocolo, cuadernos de recogida de datos, manual del Investigador, instrucciones para la realización del estudio, así como cualquier otra documentación relativa a el/los medicamento/s o material/es sanitario/s en estudio.

Esta cláusula no será aplicable si la información suministrada:

- a) En el momento de su recepción es de dominio público.
- b) Tras su recepción, es hecha pública por una tercera parte cuya fuente de información, directa o indirecta, no se identifica con el Investigador Principal / Promotor, ni con el Equipo de Investigación.

CLÁUSULA 16ª SUMISIÓN EXPRESA

En el supuesto de que exista divergencia entre los términos y condiciones contenidos en este contrato y en el Protocolo, prevalecerán las disposiciones del presente contrato.

Para solventar cualquier discrepancia que pudiera surgir en la aplicación o interpretación de lo establecido en el presente contrato, ambas partes se someten, con renuncia expresa al fuero que pudiera corresponderle, a la jurisdicción de los Juzgados y Tribunales de la capital de la provincia donde está ubicado el Centro.



CÓDIGO DE PROTOCOLO: LGL-MAM-2016-01

Y en prueba de conformidad, lo firman por cuadruplicado en el lugar y fecha indicados en el encabezado.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Lucía Graña López'.

El Investigador Principal/ Promotor
D.ª. Lucía Graña López.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'María Jesús Gómez-Reino Garrido'.

Por la Fundación Ramón Domínguez
D.ª. María Jesús Gómez-Reino Garrido

DOCUMENTACIÓN NECESARIA PARA LA GESTION DEL CONTRATO

- Cuatro copias originales del contrato, firmadas por cada una de las partes en cada hoja.
- Resumen protocolo o en su defecto, protocolo.
- Copia Clasificación Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (No Aplica).
- Copia CEIC DE GALICIA
- Copia compromiso del IP.

ANEXO 5.- HOJA DE CONSENTIMIENTO

INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL

ESTUDIO

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DO ESTUDO: *Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI*

INVESTIGADOR *Lucía Graña López*

CENTRO: Hospital Lucus Augusti coa colaboración do Hospital Clínico de Santiago de Compostela

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo foi aprobado polo Comité de Ética da Investigación de Lugo.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudio é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

Con este estudio queremos valorar a utilidade dunha técnica de imaxe nova nas lesións de mama cunha probabilidade intermedia de malignidade. Creemos que podería reducir o número de biopsias desde tipo de nódulos.

Por que me ofrecen participar a min?

Vostede é convidado a participar porque *na mamografía ou na ecografía de mama que se lle fixo vemos un nódulo con probabilidade intermedia de malignidade.*

En que consiste a miña participación?

Na nosa práctica clínica habitual, cando vemos en mamografía ou ecografía una lesión con probabilidade intermedia de malignidade, completamos o estudio cunha resonancia magnética e facemos unha biopsia do nódulo.

O único paso a maiores que suporá a súa participación neste estudio é acudir ao Hospital Clínico de Santiago de Compostela para realizar un estudio de imaxe adicional, un PET específico de mama (MAMMI). Os médicos nucleares de ese hospital que realicen a proba terán acceso a súa historia clínica electrónica.

A súa participación non suporá unha demora no diagnóstico nin no tratamento se este fose preciso.

Que molestias ou inconvenientes ten a miña participación?

O desprazamento a Santiago de Compostela

A posibilidade de visualizar lesións novas no estudio de medicina nuclear, que non fosen vistas na mamografía, ecografía nin RM. Estes nódulos serán biopsiados cando sexa posible ou seguidos periodicamente.

Obtereire algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre *sobre as características das lesións mamarias cunha probabilidade intermedia de malignidade no MAMMI*. Esta información poderá ser de utilidade nun futuro para outras persoas.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se Vd. o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo

momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, opoñerse, corrixilos ou cancelalos, solicitando ante o investigador.

So equipo investigador, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Os seus datos serán recollidos e conservados até rematar o estudo de modo:

- **Codificados**, que quere dicir que posúen un código co que o equipo investigador poderá coñecer a quen pertencen.

O responsable da custodia dos datos é *Lucía Graña López*

Ao rematar o estudo os datos serán destruídos ou anonimizados para o seu uso futuro.

Existen intereses económicos neste estudo?

Esta investigación é promovida polo Hospital Lucus Augusti con fondos dirixidos á investigación.

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Vd. non será retribuído por participar. É posible que dos resultados do estudo se deriven produtos comerciais ou patentes. Neste caso, Vd. non participará dos beneficios económicos orixinados.

Como contactar co equipo investigador deste estudo?

Vd. pode contactar con *Lucía Graña López* no teléfono 982296234 ou enderezo electrónico *lucia.grana.lopez@sergas.es*

Moitas grazas pola súa colaboración.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO
DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO do estudo: *Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI*

Eu, _____

Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou,
puiden conversar con _____ e facer todas as
preguntas sobre o estudo.

Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando
queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercute nos meus coidados médicos.

Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao
participante.

Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo

Asdo.: O/a participante,

Asdo.:O/a investigador/a

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTEMUÑAS PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN (para os casos no que o participante non pode ler/escribir)

A testemuña imparcial terá que identificarse e ser una persoa allea ao equipo investigador

TÍTULO do estudo: ***Lesiones BIRADS 4: correlación entre la RM y el MAMMI***

Eu, _____, como testemuña imparcial, afirmo que na miña presenza:

Se lle leu a _____ a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se lle entregou, e puido facer todas as preguntas sobre o estudo.

Comprende que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.

Accede a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.

Presta libremente a súa conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/a testemuña,

Asdo.:O/a investigador/a

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

ANEXO 6.- HOJA DE CONSENTIMIENTO

INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE LA

PET



SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Hospital
Lucus Augusti
Lugo

D./Dña.....con D.N.I
nº.....endereço na rua/praza.....Localidade
de.....Concello de.....Provincia
de.....e nº de afiliación á Seguridade Social.....

Manifiesta:

Que fun informado polo Dr.....do
Servicio de..... de que a utilización da FDG-PET
(Tomografía por Emisión de Positróns con Fluoruro Deoxiglucosa) está sometida a un
Uso Tutelado polo Ministerio de Sanidade e Consumo e que, por isto, o seu obxectivo é
obter información que permita avalía-la eficacia, efectividade, utilidade clínica desta
proba (FDG-PET) na medida en que isto sexa posible.

E por isto, polo que outorgo o meu consentimiento para a utilización dos meus datos
clínicos en base os requisitos anteriormente mencionados, garantíndose en todo
momento á miña confidencialidade (Lei Orgánica 15/99 do 13 de decembro de
protección de datos de carácter persoa).

Ena.....de.....de 20

O titular

O seu representante legal

Asdo.....

Asdo.....

ANEXO 7.- ACUERDO DE COLABORACIÓN CON EL INSTITUTO FUDAN DEL CÁNCER



复旦大学附属肿瘤医院
Fudan University Shanghai Cancer Hospital

TO WHOM IT MAY CONCERN

In the last years Molecular Imaging technology with PET has been increasing its significance in the management of cancer patients. Breast cancer is the most prevalent disease worldwide among women, more than 300.000 new diagnosis with this disease is expected in the population of the People's Republic of China. Therefore, breast Molecular Imaging, and especially dedicated breast PET systems has become one of the most promising technology for the early diagnosis of this disease.

Chinese Medical Institutions and Government have agreed to put the early diagnosis of cancer as a priority in their future plan for improvement in both infrastructures and specialists knowledge. Fudan Cancer Hospital has decided to bet on this technology, being the first hospital in this country where dedicated breast PET system has been installed. We believe that technology always has to be linked to knowledge, and in our desire to become the best breast cancer early diagnostic center in China, we have searched internationally which is the most important center in dedicated breast PET with the most experience and the most qualified professional to train our staff in a model of foreign invited exchange.

After a very thorough search and due to its high level of publications, the prestigious conferences on the field (RSNA, SABCS, EANM, JCR...) and the excellent level of communication and professionalism, together with several awards and recent appointment as a member of the board of the European Society of Breast Imaging, we consider, that **Dr. Herranz** from the Molecular Oncology and Imaging Program (GALARIA-SERGAS) and the Nuclear Medicine Department of the Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela (CHUS), would be the best candidate for this exchange.

It is internationally known and recognized that, both the Molecular Imaging group (GALARIA-SERGAS) and the Nuclear Medicine department (CHUS), have performed, probably, the most important work about this subject in the world, becoming with international pride and admiration in the international reference group of this technology with more studies of dedicated breast PET than any other (even together), and communicate these results in the most important forums worldwide.



复旦大学附属肿瘤医院 Fudan University Shanghai Cancer Hospital

For all of this, we formally and respectfully request the presence of **Dr. Herranz** in our hospital in order to train our physicians and provide research, clinical and legal support to include this technology within the Chinese breast cancer guidelines:

His missions would be:

1. Check and, if necessary, modify the facilities and protocols of work and patient flow that we have designed.
2. Train in the technical and clinical needs for the test to be reliable and successful.
3. Train nuclear physicians in reading, validation and reporting of this technique, with particular emphasis on the use of the OSIRIX program.
4. Participate in internal and external seminars for the Nuclear Median, Radiology, Surgery and Oncology departments of our and other hospitals in order to show the benefits of this technology for breast cancer patients.
5. Collaborate with our group in the publications, congresses and seminars that the work they develop together produces, always with special reference on the affiliation of **Dr. Herranz** as the PI in any national or international work.
6. Participate in the Chinese National commission for the management of breast cancer in order to include this technology within the expansion of the service portfolio of our country and be able to extend it to the entire population.

For all this we would need the presence of **Dr. Herranz**, during different stages and at different times according to the planning that we could do with him personally, respecting their commitments and clinical and scientific obligations. According to this, and as a first approximation, we would like to have **Dr. Herranz** presence for different periods of time per year (never more than (5) five) and for a time for each period never exceeding ten (10) days to avoid any interference with their obligations. Therefore, we would like to have the experience of **Dr. Herranz** in the form of international exchange visitor a maximum of 50 days a year.

For all this, we offer:

1. Cover all the expenses of management of licenses, visas and authorizations necessary for **Dr. Herranz** visit as foreign exchange.
2. Cover all expenses incurred by **Dr. Herranz** travel, both plane and hotel during the entire period of his stay in China.



复旦大学附属肿瘤医院 Fudan University Shanghai Cancer Hospital

3. Cover all the expenses in the form of diets that **Dr. Herranz** needs during his stay, ensuring that he is satisfied in his visit.
4. An assistant and translator who will help **Dr. Herranz** to perform and adapt to Chinese conditions and language.
5. We will provide with any equipment (Computer or any other) that **Dr. Herranz** need for the performance of his work.
6. At the end of his visit, a formal report signed and stamped by the hospital will be formalized justifying his work and the value of his contribution.

This collaboration will have numerous scientific and clinical benefits on both sides. For your institutions (GALARIA-SERGAS-CHUS) it will have enormous international visibility in an immense market such as Chinese, with access to our technology, patients, congresses and communications, both oral and written. As well as an official recognition of such collaboration in medical institutions, government, embassies and international forums.

We hope you consider this request, you can process it and allow us to learn from the knowledge and immense experience, internationally recognized, that **Dr. Herranz**, the Molecular Imaging program (GALARIA-SERGAS) and the Nuclear Medicine Service (CHUS) are contributing to the worldwide awareness of Molecular Imaging in breast cancer.

From our hospital, and our institutions, we would like to congratulate you on this admirable effort and work, both personal and institutional, and thank you for making it available to the international community for the benefit of patients from all over the world.

We look forward to your favorable reply,

Best Regards,

Xiaomao Guo
Chairman, Clinical Research Board
Fudan University Shanghai Cancer Hospital
2017/06/30

